SSMPF

主编 陈明

心脏与血管超声生物力学

上海科技教育出版社

世纪出版

上架建议：超声医学

ISBN 978-7-5428-5682-1

9 787542 856821 >

易文网：www.ewen.cc

ISBN 978-7-5428-5682-1/R·428

定价：150.00 元

主编　陈明

心脏与血管超声生物力学

上海科技教育出版社

图书在版编目(CIP)数据

心脏与血管超声生物力学/陈明主编. —上海:上海科技教育出版社,2014.3

ISBN 978-7-5428-5682-1

Ⅰ.①心… Ⅱ.①陈… Ⅲ.①生物力学—应用—心脏血管疾病—超声波诊断 Ⅳ.①R540.4

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第220862号

责任编辑 蔡 婷
封面设计 杨 静

心脏与血管超声生物力学
主编 陈 明

出版发行 上海世纪出版股份有限公司
上 海 科 技 教 育 出 版 社
(上海市冠生园路393号 邮政编码200235)
网　　址 www.sste.com www.ewen.cc
经　　销 各地新华书店
印　　刷 上海中华商务联合印刷有限公司
开　　本 787×1092 1/16
字　　数 480 000
印　　张 22
插　　页 2
版　　次 2014年3月第1版
印　　次 2014年3月第1次印刷
书　　号 ISBN 978-7-5428-5682-1/R·428
定　　价 150.00元

出版说明

科学技术是第一生产力。21 世纪,科学技术和生产力必将发生新的革命性突破。

为贯彻落实“科教兴国”和“科教兴市”战略,上海市科学技术委员会和上海市新闻出版局于 2000 年设立“上海科技专著出版资金”,资助优秀科技著作在上海出版。

本书出版受“上海科技专著出版资金”资助。

上海科技专著出版资金管理委员会

编委会名单

主　编

陈　明	同济大学附属东方医院

编　者

钱梦騄	同济大学声学研究所
罗建文	清华大学生物医学影像研究中心
王金锐	北京大学附属第三医院
肖沪生	上海中医药大学附属龙华医院
刘志跃	内蒙古医科大学
潘翠珍	复旦大学附属中山医院
程　茜	同济大学声学研究所
肖鹏飞	湖南省第二人民医院
游宇光	赣南医学院第一附属医院
陈　瑶	内蒙古医科大学
任明姬	内蒙古医科大学
郝志永	上海海事大学
黄国倩	复旦大学附属华山医院
宋树良	同济大学附属东方医院
刘　超	云南省第一人民医院
刘盛林	同济大学附属东方医院
张　波	同济大学附属东方医院
刘　怡	同济大学附属东方医院
李朝军	上海交通大学医学院附属第一人民医院
王　雷	上海交通大学医学院附属胸科医院
柳　亮	同济大学附属周浦医院
张宇辉	同济大学附属东方医院
王　超	GE 医疗中国
孟凡霞	同济大学附属东方医院
金佳美	复旦大学附属华东医院
马　静	同济大学附属东方医院

陈伟冬　　同济大学附属东方医院
曲俊朴　　内蒙古鄂尔多斯中心医院
朱　烨　　同济大学附属东方医院
董金杭　　同济大学附属东方医院
黄志芳　　同济大学附属东方医院
高　一　　同济大学附属东方医院
郑东燕　　同济大学附属东方医院
韩　勇　　内蒙古医科大学

序二

超声在医学领域的应用已经走过了50个年头，它从超声设备到超声分析软件，都取得了长足的进步，为诊治人类疾病作出了重要的贡献。随着超声仪器工程技术与计算机图像技术的进步与发展，当今超声医学正经历着深刻的变化。在生命科学领域中，包括生物力学在内的基础医学与工程科学的相互交叉，促进了人类防病治病手段的发展。在超声医学领域，学科的发展不仅给临床医师提供了各种现代化的超声影像学设备，而且还通过临床实践积累了大量的医学影像学数据。由此向临床工作者、生物力学与医学工程学工作者提出了更高的目标，要求将超声影像学与生物力学相结合，推动超声医学与生物力学的交叉与融合，把超声生物力学技术应用于探讨人体疾病发生、发展的规律。

为了促进超声医学的发展与提高，使广大超声医学工作者了解力学相关超声影像学技术的特点，在临床实践中准确掌握使用合适的超声力学相关图像技术，为临床超声诊断与治疗提高切实可靠的科学依据，陈明教授等作者编写了《心脏与血管超声生物力学》一书，供超声医学专业人员、相关临床医师阅读参考。本书深入浅出地介绍了有关超声与生物力学的基础理论与超声生物学力学测量技术，为促进我国超声医学技术的发展作出了贡献。

中国工程院院士、复旦大学首席教授 王威琪

2013年10月

序二

本书是国内第一本以力学的理论、技术方法用于对实验动物与人体心血管系统分析研究的专著。力学在世界上应用极广，小至原子、分子间，大至宇宙空间，几乎无所不包；而复杂的生物体内亦有较多力学上的原理及力学对人体与生物体的影响，需要研究与深入。心脏与血管超声生物力学主要论述循环系统中的一些重要的力学问题，它包括了上述两者的组织结构（宏观及微观）及血流动力学中的一系列问题。

本书中叙述有关力学的基本原理及公式推导，介绍多种研究及实际应用的技术方法。在组织结构中如：血管生物力学与超声力学测量、心脏生物结构力学测量、有限元分析法应用于心功能测定、组织多普勒技术、斑点追踪技术、声弹性成像、瞬时波强测量心血管功能、机电波成像技术可用于对心血管功能的评价等。

本书中对流体力学除作了理论与公式讨论外，对粒子图像测速、超声在流体力学中的测定与应用、心血管系统血流向量成像技术等，进行了详细介绍。

声动力学疗法系利用低频低功率或低频高功率对某些疾病特别是对肿瘤基因转染及溶栓等治疗进行研究。肿瘤基因治疗常用超声造影微泡作载体，用自杀基因、抗肿瘤新生血管、基因替代或反义基因等带入细胞内。

原子力显微镜可测至纳米量级，它最早用于非生物材料的研究，而在生物细胞的亚结构方面，如：胞膜、胞质、细胞骨架、微管、微丝、线粒体、高尔基体、DNA、RNA、胞核等，可成为亚细胞病理的研究工具，具潜在发展远景。

本书应属跨学科的学术著作。既有基础理论，又有创新思维；可作研究参考，可供临床指导；特别对我国广大医学超声工作者来说，是一部非常重要的专业参考书。

复旦大学超声医学与工程研究所所长 徐智章

2013 年 10 月

前言 Preface

尽管在20世纪70年代，曾利用M型超声心动图测定收缩期室壁应力(σ)，至今仍认为在评价心功能方面，M型超声所测左心室中层力学参数可能较左心室射血分数更为敏感，但是直到1998年Heimdial等报道了组织多普勒超声测量心肌应变后，方才开启了人们对超声技术测定心脏力学参数的期待。目前虽已有多种超声新技术能测定心肌的应变与应变率，但临床医师、超声影像学医师面对各种超声新技术测定心血管力学特性领域，仍比较陌生。1615年，哈维根据流体力学原理推断出血液循环的存在，属人类历史上最先的生物力学发现。但是真正将生物力学作为一门独立的学科，还属20世纪60年代，美国圣迭哥加州大学的冯元桢教授(Fung Y C)称其为生物力学(biomechanics)；目前的生物力学已发展到力学生物学(mechanobiology)阶段，它在研究力学过程与心血管生长、重建和修复等之间的相互关系方面取得了长足的进步，为心血管超声开拓了新的测量手段与应用范围，但是超声生物力学作为生物力学的新兴分支，在生物力学领域中还刚刚迈出了第一步。

全书分为二十三章，系统介绍了有关生物力学基础理论知识、超声力学参数的计算原理、超声生物力学测量技术、超声力学技术的临床应用知识。近年来，心血管生物力学研究领域的进展为疾病的诊断与治疗提供了重要的理论依据。尽管心血管超声生物力学研究方法仍处于幼年阶段，但是由于超声生物力学新技术属无创伤性检测手段，操作简便易行，可以在人体反复使用，为开拓用力学方法研究人类心血管力学性质、评估心血管疾病的进展及疗效，提供了新的定量分析手段。心血管超声测量从力学角度为心血管疾病的临床研究提供了新的视角，通过对心脏与动脉血管力学特性的分析，为早期预测心血管疾病、估测靶器官损坏、评价药物疗效提供了有效的观察途径。本书既强调了生物力学基础，又突出了力学与临床的衔接，为临床工作中掌握生物力学测量技能提供了便利，是一本理论性与实践性较强的专业书籍，适合各级医院从事超声影像学的医师、临床医师及研究生阅读参考。该书针对国内的医学专业人员及研究生，阐述心脏与血管超声生物力学方面的相关知识与最新进展，学习有关力学基础理论知识、超声力学参数的计算原理、超声力学测量技术及其临床应用的知识。探讨超声生物力学新技术在心血管临床诊断工作中的作用。该书从超声医学与生物力学相结合的角度，探讨心血管超声力学测量与临床的关系，帮助相关专业人员从基础理论上，理解超声生物力学新技术在心血管临床的应用价值。

编者

2013年10月

内容提要

超声医学已广泛应用于临床诊断疾病，超声波在诊断疾病中的重要作用之一就是为探索疾病的病理生理机制、解释疾病发展进程提供生物学证据。超声生物力学为心血管疾病的诊断与治疗提供了重要的基础理论与实践依据。本书系统介绍超声生物力学的概念、心血管生物力学基础、超声运动生物结构力学方法、超声流体力学、声动力学疗法、超声弹性成像的进展；本书详尽介绍超声生物结构力学测量心脏与血管功能的临床应用。详细阐述了组织多普勒、斑点成像技术、心肌应变与应变率等临床应用的原理及应用技术，由于超声生物力学方法有待逐步完善，本书也叙述了其局限性。

本书将超声医学与生物力学有机地结合在一起，由浅入深地向读者推介心血管领域的超声生物力学技术。适合于从事心脏与血管临床或研究工作的医师、技术人员、研究生、本科生阅读。

尽管目前心血管超声生物力学研究方法仍不尽完善，但是它采用了超声波为探测手段，属无创伤性检测手段，心血管超声生物力学为开拓用力学方法研究人类的在体心血管力学性质、评估心血管疾病的进展及疗效，提供了新的临床定量分析手段。

致　谢

本书承蒙中国工程院院士王威琪教授、复旦大学中山医院徐智章教授的多方指教，特此表示最衷心的感谢与敬意！

本书承蒙“上海科技专著出版资金”的大力资助，特此表示衷心的感谢！

本书承蒙“上海市浦东新区心血管疾病学科群（PWZxkq2010—01）项目”与“上海市浦东新区科技发展基金创新资金项目（编号PKJ2010—Y16）”的出版资助，特此表示衷心的感谢！

目录 Contents

第一章 心血管生物力学基础

第一节 绪　论

力学是分析物质世界中各种粒子和连续介质运动的科学，生物力学(biomechanics)是应用于生物学中的力学，是探索生命系统运动规律的科学。生物力学研究的目的在于丰富生命系统的基本知识，并进行某种人为干预，保障生命系统健康正常运转，以达到治病救人的目的。

生物体是由原子和分子构成。生物力学研究把研究对象视为由许多质点组成的物质，每个质点均包含有大量的原子和分子。生物力学研究的生物材料是连续介质，因此它的物理参数和运动特性可用连续函数作描述。

连续力学研究方法涉及多个方面，包括：①研究生物体形态学，了解器官、组织和材料的结构和超细结构以及几何构形；②测定材料或组织的力学特性：应力-应变关系；③由物理学(弹性力学)基本定理及组织的应力-应变关系，建立运动方程，确定边界条件，求解方程；④进行生理实验，实验结果与理论预计相比较；⑤探讨实验与理论的实际应用。

生物力学所关注的领域包括：①心血管系统中的临床问题：如心脏瓣膜修复、心脏辅助装置、体外循环、心脏移植、动脉脉波分析、超声波的应用；②定量生理学：如：生理学的系统分析、生物组织的流变学、生物膜和血管壁的渗透率、扩散现象、界面问题(如血液在人工植入材料上的凝血现象)、微循环；③生物材料：应用于外科、创伤生物力学、矫形外科学、人工脏器的生物材料；④人生安全和防护：如职业保护和保健、飞行和交通安全、运动和体育力学、设计实用的医疗检查设备；⑤仿生学：包括力学仿生学、分子仿生学、能量仿生学、信息仿生学等。

生物力学是应用力学原理和数学方法定量研究生物体的力学问题的专业学科。它将力学理论与生物学、医学相结合，应用到生物体研究领域。生物力学研究通常采用生物物理学方法测定心脏、血液、血管的力学特性，分析血液在心血管系统中流动的规律，了解循环系统的结构形态和功能特征之间的量化关系。

生物体的基本组成成分是蛋白质和核酸等，多数生物体均由细胞所构成的，生

物体的生命活动是通过细胞来付诸实现的。生物力学作为研究生物体及构成生物体的细胞力学性质与规律，它须遵守能量守恒、动量定律、质量守恒三大定律，并且符合生物体物质特性的本构方程(constitutive equation)。确定本构方程时，要通过生理学实验以验证与导出微分与积分方程，建立数学模型进行求解，测出生物体组织或材料的力学性质。生物力学研究通过对活体组织压力-应力关系的分析，从生物物理学的角度结合组织与细胞病理学的改变，了解生物体组织或细胞力学性质变化与其病理结构改变间的关系，从而为解释因病理变化导致临床生理异常的内在关系提供实验依据。

尽管早在 1615 年，哈维根据流体力学原理推断出血液循环的存在，属人类历史上最早的生物力学发现，但是真正将生物力学作为一门独立的学科，还属 20 世纪 60 年代，美国圣迭哥加州大学的冯元桢教授(Fung Y C)将其称作 biomechanics(生物力学)。冯元桢教授将力学方法引进到血管、心脏、肺等器官的研究之中，发现了心脏、血管的"零应力状态"，提出了"残余应力"理论，记录了心血管病变的组织重构与病理组织学之间的内在联系，从而获得较常规临床观察数据更为精确地反映超微组织学改变的力学定量指标。20 世纪 70 年代末，满怀爱国之心的现代生物力学创始人冯元桢先生，呕心沥血地推动生物力学在中国的传播，使其作为一门新兴的分支学科在中国得以启动与进步。在冯元桢教授的《生物力学》著作中有意引证了中医典籍《黄帝内经 · 素问》中记载的对心脏和血液循环的描述，中国人是最早意识到血液在血管内是"流行不止，环周不休"的。

冯元桢教授的实验室用生物力学方法研究了生物软组织的本构关系；进行了肺毛细血流片层流动模型的肺血流动力学研究；描述了大鼠肺动脉组织的力学特性，研究了猫肺静脉的直径变化与压力的关系，报告了生物组织器官生长和应力的关系；观察到糖尿病大鼠模型的肺动脉展开角发生变化，肺动脉的短轴应力明显增高；他们对慢性吸烟大鼠的肺动脉血管的研究表明，肺动脉血管展开角、应力、应变均出现异常重构性变化。血液循环力学的基本问题之一是血液与血管的相互作用，对动脉血管生物力学特性的研究正是将动脉的本构方程(即应力-应变关系)转化为数学方程问题，以得到力学特性常数，以便深入对血液流变学、发病机制进行研究。

生物力学对心脏与血管的研究，主要了解组成心脏与血管生物材料的几何学特征，测定心脏与血管组织或材料的力学性质，建立心脏与血管组织材料的数学模型，经过生理与病理实验来验证与导出其主要的微分和积分方程。心脏与血管力学作为阐述力学特性与血液循环生理、病理过程的分支学科，通过对正常及病理状态组织受力及应变的关系来解释疾病发生机制，其研究结果有助于揭示力在细胞和分子水平上的作用机制，不仅有助于发展医学工程的新理论，更有针对性地研发新的医疗设备，促进临床新药的设计与研发。

生物动脉血管壁内沿血管走行和动脉短轴的组织纤维结构一直处于张力与牵拉状态，在生物力学实验中，若截取动脉血管的横断截面，沿着动脉血管一侧剪开时，该血管环不是松弛不变，而是沿方向缩进或展开，形成一定的张开角。心血管病变发生时，不仅心脏或血管发生了病理性重构，而且出现了力学重构，其张开角、应

力、应变等均出现重构性变化，推导心血管组织材料的本构方程数学模型也发生了变化。实验研究证实，往往在机体遇到内在或外在的因素刺激后，心血管系统先出现力学计算模型数据的重构，然后发生组织细胞的病理学重构。测量、推导与验证心血管组织材料力学数学模型的过程，需要采集心脏、血管、细胞等组织材料几何形态数据。生物力学的研究对象为有生命的生物体，不过，生物力学实验测试组织细胞时，被测试的实验材料多处于离体状态，这与在体状态的受力情况很不一致。组织或细胞一旦取出体外之后，离体测试获得的材料实验结果与在体差别极大，因此离体组织细胞的试验与人体实际情况间有天壤之别。为获得真实的在体测量数据，很需要能实施在体测量的力学工具，这包括了超声医学在内的现代影像学手段，成为可供选择的可靠测量手段；生物力学对心脏与血管的研究，主要了解组成心脏与血管生物材料的几何学特征，包括超声医学在内的现代影像学手段，已能够清晰显示心脏与血管的动态图像，为生物力学走出医学实验室，进入临床应用提供技术准备。

近年来，生物力学逐渐与分子生物学融合，形成了新的研究领域“力学生物学”(mechanobiology)，主要研究力学环境(刺激)对机体疾病与损伤的影响，研究机体力学信号的感受与响应机制，从细胞分子水平了解机体的力学变化与生长、重构、再生等之间的相互关系。力学生物学研究在细胞分子力学、血管力学生物学与组织工程学方面均取得了进步。在疾病进程中，血管在致病因子对机体的作用下，产生了针对血管内外环境变化的应答反应，释放调节生长、发育、形态结构和功能活动的蛋白质、多肽、酶、生长因子、细胞因子、黏附分子和信号蛋白激酶等心血管活性物质，最终导致血管解剖结构和生理功能发生适应性变化，即血管的重构。在血管出现病理性重构之前，血管首先出现力学重构，致病因子导致血管处于低切应力状态。正常人血管内皮细胞处于稳态层流中，此时内皮细胞处于静止状态，呈现有序的排列，血管内皮细胞通过释放血管活性物质，起到舒张血管及抗凝的作用。在致病因子的作用下，血管的切应力减低或切应力方向改变，血管内皮细胞处于湍流中，诱发血管内皮细胞的增生、凋亡与变形，内皮细胞所释放的血管活性物质导致血管收缩、血液凝结与血小板聚集。正是细胞所处的内外环境及致病因子作用下促其发生了力学变化，才最终导致血栓、动脉粥样硬化和心肌或血管肥厚等心血管疾病。不过血管力学信号的传递通过多靶点机制影响内皮细胞，能诱导多种生物学效应，细胞环境中的力也能直接作用于离子通道蛋白上(如：活化钾、钠和钙离子通道及G蛋白等)。血管力学环境的变化在病理进程中起着至关重要的作用，在血管重构过程中，细胞支架将力学信号的变化传入至内皮表面的黏着斑，启动细胞内的信号放大，并传入位于细胞连接处及胞核上的力感受器，细胞骨架可将力学信号传导于细胞及细胞下基质的黏附部位，引发细胞间连接部位(junction)结合蛋白分离或者组装，使细胞间由连接蛋白复合物构成的微孔、微丝骨架进行力学信号传导。一系列力学信号传递之后，发生胞核表面变形，胞膜蛋白的流动和变形。血管切应力也能调节miRNA的表达，切应力通过miR-19a在细胞周期蛋白(cyclin)D1表达的流动调节及内皮增生中，调节内皮基因的表达。低切应力促进动脉粥样硬化发生(炎症、促凝)基因、预防

动脉粥样硬化(抗氧化、抗凝)基因同时在AS敏感区表达。异常切应力打破局部基因表达的平衡,促进动脉粥样硬化的易感性。目前,人体大中型血管的管径变化及其相应的力学变化,可为无创伤的影像学手段,犹如超声技术所探测与测量。

生物力学研究发现,人体组织细胞的变形不仅是形态学改变,而且会导致特殊的生物学效应。因此,影像学手段也不能仅限于器官组织及细胞的形态变化上,还要探索力所诱发的组织与细胞变形及相应的生物学效应。应用分子影像学手段有助于了解细胞对力学环境变化所产生的响应机制。使用电子显微镜与原子力显微镜的实验研究业已了解到心肌细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞内微管、微丝等构成的骨架结构,起着感受细胞环境中受力信号变化、传递信号、致使机体以基因表达的方式做出反应,进而产生一系列的病理学变化。比如,血流的低切应力区往往发生于形态变化或分叉的血管,动脉粥样硬化易出现于切应力波动及减低的血管;运用蛋白质组学、生物信息学和分子生物学技术相结合的方法,能在细胞分子水平探寻切应力影响内皮及平滑肌细胞功能的机制,从力学生物学的角度,了解低切应力诱导血管重构引起动脉粥样硬化的病理机制。

生物力学研究的范畴可以从整个生物个体到器官(如心脏或血管),也可研究细胞的生物物理特性;心血管生物力学包括了心脏与血管力学、血流动力学、血液流变学、心瓣膜力学、与生物工程相关的人工心瓣膜、人工血管、人工血管支架、心脏辅助泵的研发、血流显像与计算机模拟、心脏血流传播、血流切应力测定等。还包括生物力学基于犬主动脉血压的研究所提出的血管层流运动中流体力学的泊松定理、血液流动中组织微血管所产生的外周阻力理论、心脏的流体力学理论等。目前,组织黏弹性(viscoelasticity)以及弹性变形、弹性模量等力学理论也用来分析心脏血管的力学性质,血流动力学(hemodynamics)是专门研究血液在心血管系统中流动的力学分支学科,它主要分析血流量、血流的阻力与血压之间的相互关系;血管系统为复杂的分级管道运输体系,血液由含血细胞及胶体物质等多种成分的液体所组成;而且由于血液不属理想液体,故血流动力学具有与非生物体的流体力学所不同的特点。生物流体力学则是研究心血管系统内血液流动及流变学的力学问题。血液在血管系统中的流动与流体力学中的层流、湍流等流动形式类似,正常人血液在体内流动时,绝大多数属层流状态,仅在心腔或颈动脉窦处会出现涡流,只在流速较快的大动脉产生湍流。但在通过毛细血管壁进行物质交换时则变为渗流。血液在大血管内流动的情况下,可将其视为均质流体,人体与动物的血液均属非牛顿流体。血管越细,血液的非牛顿特性越明显。

除生理学与病理生理学实验研究外,心脏的泵血与血管内血液的流动还能进行计算机仿真模拟,现已有不少关于计算机三维建模和仿真研究在心室的室壁瘤、主动脉的夹层动脉瘤、人工瓣膜、血流动力学、电生理心脏模型与力学心脏模型结合等方面的报道,计算机血流动力学仿真已能通过医学影像学及计算机模拟,利用系统生物信息和系统控制论,为心血管临床选择手术方案提供客观依据。

医学影像学包括X线、CT、MRI、医学超声、核医学等,已成为一门独立的临床学科,它在临床疾病诊治中发挥着重要作用。近年来,随着电子学、机械制造与计算

机信息技术的快速发展，医学影像设备的更新也日趋加速，成像软件的开发日新月异，作为医学影像学科分支之一的分子影像学也得以飞速发展。尽管 MRI 或 CT 成像已获得堪比解剖图像的显像能力，但由于超声成像具有无创性、可反复多次使用且不干扰生物体的生理过程、成像耗时较短的特点，得以在人类疾病诊断与治疗中广泛使用。医学超声成像技术集声学、电子工程学、现代信息学和生物医学等多学科为一体的新兴学科，医学超声自 20 世纪 60 年代以来，已形成一门独立的影像学分支学科，它不仅能诊断各类心脏与血管疾病，也能用于测定心脏泵功能、心室壁应力、杨氏模量、血流速度、心脏内涡流、心血管弹性力学参数、脉搏波传导速度、血管内皮功能等；它不仅能用于临床评估人类疾病，还能在医学实验室中测量实验动物及离体心血管标本的力学数据。因此，以实时二维、三维超声为组织器官的几何学测量工具，以超声多普勒为血流测量手段，为现代生物力学提供了新的视野。从生物力学整个学科的角度，超声影像学已成为测量生物体组织几何形态与弹性的重要工具，“超声生物力学”(ultrasonic biomechanics)由此应运而生。医学诊断的超声波频率通常为 1～15MHz，超声探头显示人类心脏的频率多为 1～8MHz，显示人类血管的探头频率多为 10～15MHz，显示指端末梢小动脉的探头频率为 20～40MHz，而实验用的超声显微镜的探头频率为 100～200MHz。

超声影像学测定心血管几何形态改变的手段已有解剖 M 型超声、二维超声、曲线 M 型超声、智能声学定量技术(acoustic quantification, AQ)、彩色室壁动态技术(color Kinesis, CK)、组织追踪法(tissue tracking)、组织多普勒显像(Doppler tissue imaging, DTI)、血管回声跟踪技术(e-tracking)、斑点追踪技术(speckle tracking image, STI)等。超声影像学作为获取心脏与血管力学参数的重要途径之一，综合近年来各种超声及超声多普勒在生物力学领域积累的经验，应用超声影像学手段测量心脏与血管几何形态的变化，为建立被测组织的生物力学数学模型提供数据的学科，称为“心血管超声生物力学”(cardiovascular ultrasonic biomechanics)。在各种影像学技术中，磁共振成像(MRI)最早应用于分析心脏力学参数，磁共振技术利用动态心脏图像的断面，经测定与分析心肌收缩与舒张，建立心脏的力学模型，用于临床测定心血管病的心功能评估。参照三维磁共振在心血管力学领域的实际应用状况，今后实时三维超声在心脏与血管领域的应用将会是很广泛的。

超声心动图检测缺血性心肌节段运动异常的精确度有限，单靠心脏病患者的临床心功能分级或射血分数(EF)尚不足以帮助临床医师选择治疗方案；在心肌梗死预后分析当中，也曾遇到仅凭 EF 不足以评价疗效的问题，故有作者提出，加用梗死心肌的范围作为观察指标，将梗死心肌的范围与 EF 一起作为观察急性心肌梗死治疗效果的参考指标，不过梗死心肌的范围仍然是粗糙的估测指标。又如，据文献报道，对老年性高血压患者来说，仅仅测量肱动脉血压或脉搏压，对其判定其高血压并发症的病理生理学变化方面还是远远不够，临床上确实需要进一步了解其动脉力学特性的变化，包括动脉的顺应性、僵硬度、弹性模量、阻抗、脉搏压增量等参数。可以说超声领域的心血管生物力学测量是应临床的需求应运而生的。于是人们寄希望于各种新型的超声计算机技术，以期在心脏病患者 EF 改变之前，发现左心室局部功能

的细节性改变。为临床评价心脏疾患病变程度、选择治疗方案、判定预后、评估疗效提供依据。

尽管在超声心动图发展的早期，曾一度有过利用M超测定收缩期室壁应力的研究阶段，最近的研究仍认为M超所测的左心室中层力学参数可能比EF更为敏感。自1998年Heimdial等报道了组织多普勒(DTI)技术心肌应变测量后，人们对应用组织多普勒技术分析左心室节段运动局部心肌运动寄予较大的期望。通过组织多普勒原理计算局部心肌的应变与应变率。研制组织多普勒的初始愿望就是期盼组织多普勒的应变与应变率对室壁节段运动异常的检出率能达到与经验丰富医生相等的水平，使节段运动分析结果能在各个医院之间进行比较，并作为各个心超室间质量控制的手段。但从实践经验证实，组织多普勒应变及应变率仍然受操作者经验因素的影响，仍然需要经验丰富的医师来使用，尚未达到组织多普勒设计者要把应变及应变率成为一种客观评价手段的初衷。由此使人对组织多普勒技术的实用价值产生了疑问，甚至出现了认为组织多普勒应变与应变率存在明显设计错误的负面评价文章。最近，利用超声斑点成像原理测定应变、应变率的技术已证实是一种相对精确的心肌力学测量手段，超声斑点追踪技术则通过采集高帧频超声灰阶图像，将心肌组织对超声能量的散射及反射形成的斑点，通过逐帧追踪超声图像的像素点，计算获得应变与应变率。目前，较为接受的看法是对比研究证实超声斑点追踪较组织多普勒更为精确，证实组织多普勒应变率在评价节段运动异常患者的心肌节段中，尚有一定的临床应用价值，但重复性相对较差；组织多普勒应变的测量结果不够准确，组织多普勒应变及应变率的测量误差均较大。

不过，组织多普勒与超声斑点追踪测定心肌或血管的应变与应变率仍存在一定误差，这是因为测定任何在体心脏或血管的应变时，均不可能对零应力状态的心肌或血管初始构形进行测定。在使用超声原始数据进行应变计算的公式里，由于心肌或血管的初始长度不是在零应力状态下获得，其应变的计算错误是也难以避免的。心肌应变计算的另一个错误来源于力学理论假设心肌组织是不可压缩的，实际上心肌在心动周期中的血液灌流压变化很大，力学计算未将心壁厚度变化考虑在内，也造成计算的误差。文献仍然认可在临床上应用M型超声心动图计算左心室中层力学参数，能够在高血压病患者收缩期功能异常的早期阶段，于EF改变之前发现左心室功能异常，认为左心室中层力学参数可能是比EF更为敏感的指标，提示了超声力学测量的实用性。实验研究业已证明，包括心肌与血管在内的所有生物体组织的材料特性均符合本构方程，由于物体的黏弹性与应变-应力关系有关，心血管应变取决于空间作用力的大小及心血管本身的材料特性，用应力-应变曲线图可以直观地辨别异常心肌的力学变化，可见病变心肌应力明显增加时，应变反而减低，提示心肌收缩性可能减低。应力-应变曲线分布图可以客观显示应力-应变的变化及其相互关系，也能客观地反映心肌的生物力学特性。

测定心室应力-应变的最佳方式之一是有限元法(finite element method)，虽然磁共振能利用室壁上的有效磁标记点进行有限元的解析；已有采用超声图像进行有限元计算心肌梗死左心室应力的报道，但目前在应用超声采集心脏的几何结构，进

而实现心脏有限元的计算精度仍然不能满足临床需求，图像计算与采集过程仍有一定的技术难度。通过测得血液密度与黏度，加上影像学与心导管获取的血管弹性与血流数据，经计算模拟之后，获得各个参数之间的数学模型，现已有多个计算机模拟的数学模型可供临床借鉴。按照现代影像学的发展水平，超声与其他影像学手段均可应用于测量。

冠状动脉血管内弹性成像可采用血管内气囊挤压来激励血管壁。目前可供临床使用的弹性成像为对血管施加力学激励，使被测血管组织以位移、应变的再分布方式产生相应的响应，从而可根据所测组织内部应变的大小与弹性模量来测定动脉血管局部力学的特性。心肌弹性成像采用静态压缩成像原理，测量心肌的应变与应变率，目前已有心肌弹性成像测定局部心肌功能的实验研究，但由于心肌弹性成像采用的激励是心脏自身的收缩与舒张，故在心脏有限元计算方面仍存在一些问题。弹性成像无论其原理是压迫性、间歇性还是振动性，在实际临床应用中仍然存在一定的误差，其设备与技术尚需进一步改进。

目前，新型的超声手段测定心肌应变与应变率仍存在一定的误差，这是因为测定任何在体心脏的应变时，均不可能对零应力状态的心肌初始构形进行测定。在使用超声原始数据进行应变计算的公式中，由于心肌初始长度并非在零应力状态下获得，其应变的计算错误也是难以避免的。应变计算的另一个错误来源于力学理论假设心肌组织是不可压缩的。实际上心肌在心动周期中的血液灌流压变化很大，力学计算未将心壁厚度变化考虑在内，也造成计算的误差。

超声微泡自 1968 年由 Gramiak 及 Shah 报道至今，已为人们充分认识并应用于提高超声诊断的分辨率、敏感性和特异性。而超声微泡的作用并不仅仅局限于临床超声诊断。近年来，超声靶向微泡击破（ultrasound-targeted microbubble destruction，UTMD）技术已在分子生物学领域迅速发展，利用微泡在超声介导下的破裂效应可以达到靶向给药、靶向治疗的作用，2000 年 Lawrie 等发现，使用微泡超声造影剂对血管内皮细胞进行质粒 DNA 转染，转染效率较裸露 DNA 增加了近 300 倍，而使用超声联合微泡的方法后，转染效率较裸露 DNA 增加了近 3000 倍。自此，超声靶向微泡破裂在基因治疗中的重要作用逐渐被认识并发展。虽然基因治疗为控制疾病带来了希望，但是目前基因治疗缺乏安全、高效、可重复、靶向性强的转运载体是发展中的难题之一，而超声靶向微泡破裂技术的出现正可以解决这个难题。虽然超声技术相较于病毒转染方式来说，效率还是远不及的，但是它能克服病毒转染细胞毒性及免疫原性的问题，且创伤小，有着较高的安全性，也可直接携带药物进行治疗，超声靶向微泡破裂在分子生物学中的运用前景十分广阔。超声靶向微泡对比剂能在心脏与血管病的靶向诊疗中发挥一定的作用，在治疗血栓、粥样硬化斑块的实验研究中均获得了一些进步，已能用于运输药物或基因，携带靶向配基，成为分子影像学的一个新的内容，也为生物学添加了新的成就。

目前的生物力学已发展到力学生物学（mechanobiology）阶段，它将力学与分子生物学相结合，研究力学环境对疾病的影响、研究生物体的力学信号感受和响应

机制，了解机体的力学过程与生物学过程如生长、重建、适应性变化和修复等之间的相互关系。力学因素在心血管疾病发病中起着重要的作用，现已证实流体切应力、血管应力变化能导致心血管细胞膜受体、信号蛋白激酶、生长因子和细胞因子等心血管活性物质的变化，从而参与心血管的重构过程。力学生物学重构与血栓形成、动脉粥样硬化、心肌肥厚等病理过程密切相关。心血管病发病机制的力学生物学研究主要是阐明力学因素如何通过心血管活性物质的变化导致心血管的重构，从细胞分子水平深入了解心血管病理生理学的本质。近来，力学生物学在研究力学过程与心血管生长、重建和修复等之间的相互关系方面取得了长足的进步，形成了心脏力学生物学(cardiac mechanobiology)、血管力学生物学(mechanobiology in the vasculature)等分支学科领域。超声生物力学充实了超声医学的内涵；当今超声设备的计算机化使力学数学模型的计算过程更为简便，使超声生物力学成为定量分析疾病的工具；超声生物力学拓宽了医师的视野，促进人们能应用超声影像学手段研究疾病的规律，帮助人们从病理学、分子生物学角度解释人体的医学现象；超声生物力学加深了超声医学与基础医学的联系，使超声医学成为门类齐全的医学学科。超声生物力学为临床提供了诸多成像手段或图像软件，未来会提供更多、更新的超声影像学手段。未来超声生物力学有可能提供超声分子成像的新方法。医学超声与生物力学均为年轻的学科，生物力学为心血管超声开拓了新的测量手段与应用范围，但应用超声作为生物力学新的测量手段，在生物力学领域中还刚刚迈出了第一步。

（陈　明　钱梦騄）

参考文献

1 冯元桢. 生物力学. 北京：科学出版社，1983

2 冯元桢. 生物动力学. 血液循环. 长沙：湖南科学技术出版社，1986

3 Fung Y C. Biomechanics: Motion, Flow, Stress, and Growth. Springer, New York, 1990

4 姜宗来. 心血管力学生物学研究的新进展. 医用生物力学. 2006, 21(4): 251～253

5 Li Z J, Huang W, Fung Y C. Changes of zero-bending-moment states and structures of rat arteries in response to a step lowering of the blood pressure. *Ann Biomed Eng*, 2002, 30(3): 379～391

6 Mandegar M, Fung Y C, Huang W, et al. Cellular and molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling: role in the development of pulmonary hypertension. *Microvasc Res*, 2004, 68(2): 75～103

7 钱梦騄，程茜. 超声微泡低频动力学特性及其生物效应. 应用声学. 2008, 27(6): 419～426

第二节 本构方程

本构方程(constitutive equation)是连续介质力学中用于描述物质性质的数学方程，是反映被测物质力学性质的数学模型，组成生物体的材料有着自身特殊的本构方程，可通过力学实验测试进行推算与论证。心脏与动脉血管生物力学特性的研究就是通过测试与计算心脏与动脉血管的本构方程，获取应力-应变关系，再将其转化为代表心血管材料物质的力学性质的常数。在实际操作中计算本构方程需要建立生理与疾病的病理模型，通过对被测试物体进行一系列力学实验来验证与导出其主要的微分和积分方程。

在生理与病理实验中可采用物理测试及微观或宏观影像学的方式，了解组成心血管生物材料的几何特点，推导出心血管组织的数学模型，用以判定组成心血管组织系统材料的力学性质，根据组织材料受力而发生应变的现象，探寻心血管疾病的发病机制。

一、黏弹性材料的本构方程

(一) 简单黏弹体

用弹性常数 E 的弹簧模拟材料弹性，用黏滞系数 η 表示材料的黏性，组成三种简单的黏弹体。

$$\frac{\mathrm{d}u}{\mathrm{d}t}=\frac{1}{E}\frac{\mathrm{d}F}{\mathrm{d}t}+\frac{F}{\eta},\quad F=Eu+\eta\frac{\mathrm{d}u}{\mathrm{d}t},\quad F+\tau_\varepsilon\frac{\mathrm{d}F}{\mathrm{d}t}=E_0\left(u+\tau_\sigma\frac{\mathrm{d}u}{\mathrm{d}t}\right)$$

常应变松弛时间 $\tau\varepsilon=\eta_1/E_1$，

常应力松弛时间 $\tau\sigma=(\eta_1/E_0)[1+(E_0/E_1)]$，

由 $F(t)=H(t)=$阶跃函数，得到各模型的蠕变函数 $C(t)$，

由 $\varepsilon(t)=H(t)=$阶跃函数，得到各模型的松弛函数 $k(t)$，

Maxwell 模型　　Voiget 模型　　Kelvin 模型

$$k(t)=Ee^{-(E/\eta)t}H(t),\quad k(t)=\eta\delta(t)+EH(t),\quad k(t)=E_0\left[1-\left(1-\frac{\tau_\sigma}{\tau_\varepsilon}\right)e^{-t/\tau_\varepsilon}\right]H(t)。$$

(二) 线性黏弹体的本构方程

引入应力 $\boldsymbol{\sigma}$，应变 $\boldsymbol{e}$ 和应变率 $\mathbf{de}/\mathbf{dt}$，三种简单黏弹体的本构方程

Maxwell 体　　Voiget 体　　Kelvin 体

$$\frac{\mathrm{d}e}{\mathrm{d}t}=\frac{1}{E}\frac{\mathrm{d}\sigma}{\mathrm{d}t}+\frac{\sigma}{\eta},\qquad \sigma=Ee+\eta\frac{\mathrm{d}e}{\mathrm{d}t},\qquad \sigma+\tau_\varepsilon\frac{\mathrm{d}\sigma}{\mathrm{d}t}=E_0\left(e+\tau_\sigma\frac{\mathrm{d}e}{\mathrm{d}t}\right)。$$

对于 Kelvin 体，引入黏滞张量 $\eta ijkl$，可得到：

各向异性　　各向同性

$$\sigma_{ij}=C_{ijkl}e_{kl}+\eta_{ijkl}\frac{\mathrm{d}e_{kl}}{\mathrm{d}t},\qquad \sigma_{ij}=\left(\lambda+\lambda'\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\right)e_{kk}\delta_{ij}+2\left(\mu+\mu'\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\right)e_{kl}。$$

（三）复杂黏弹体的本构方程

G_{ijkl} 和 J_{ijkl} 分别为松弛张量和蠕变张量：

积分形式

$$\sigma_{ij}(x_i,t)=\int_{-\infty}^{t} G_{ijkl}(x_i,t-\tau)\frac{\partial e_{kl}(x_i,\tau)}{\partial\tau}\mathrm{d}\tau$$

$$e_{ij}(x_i,t)=\int_{-\infty}^{t} J_{ijkl}(x_i,t-\tau)\frac{\partial\sigma_{kl}(x_i,\tau)}{\partial\tau}\mathrm{d}\tau$$

微分形式

$$\left(p_0+p_1\frac{\partial}{\partial_t}+p_2\frac{\partial^2}{\partial t^2}+\cdots+p_n\frac{\partial^n}{\partial t^n}\right)\sigma(t)=$$

$$\left(q_0+q_1\frac{\partial}{\partial t}+q_2\frac{\partial^2}{\partial t^2}+\cdots+q_n\frac{\partial^n}{\partial t^n}\right)e(t)$$

（四）线性黏弹体的运动方程

对于各向同性 Kelvin 体，将本构方程代入运动方程，得到以位移为变量的运动方程

本构方程

$$\sigma_{ij}=\left(\lambda+\lambda'\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\right)e_{kk}\delta_{ij}+2\left(\mu+\mu'\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\right)e_{kl}$$

运动方程

$$\rho\frac{\partial^2 u_i}{\partial t^2}=\sigma_{ij,j}+\rho f_i$$

位移运动方程

$$\rho\frac{\partial^2 u_i}{\partial t^2}=(\lambda+\mu)u_{j,ji}+(\lambda'+\mu')\frac{\partial u_{j,ji}}{\partial t}+\mu u_{i,jj}+\mu'\frac{\partial u_{i,jj}}{\partial t}+\rho f_i$$

纵波（不计体力）

$$\left[(\lambda+2u)+(\lambda'+2u')\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\right]u_{j,ji}=\rho\frac{\partial^2 u_i}{\partial t^2}$$

横波（不计体力）

$$\left(\mu+\mu'\frac{\partial}{\partial t}\right)u_{i,jj}=\rho\frac{\partial^2 u_i}{\partial t^2}$$

（钱梦騄）

二、动脉血管的本构方程

大量生物力学实验证实，生物体的动脉血管均符合以下的力学方程式：

$$\rho_0\omega=\frac{C}{2}\exp[a_0(E_{00}^2-E_{00}^{*2})+a_1(E_{zr}^2-E_{zz}^{*2})+2a_2(E_{00}E_{zz}-E_{00zz}^{*})]$$

注：C：单位面积上承受的应力（$\mathrm{N/m^2}$）；E：在一定应力作用下的应变（strain）；a：为物质常数，得到以下应力-应变曲线：ε（应变）$=\alpha_0+\alpha_1 P+\alpha_2 \mathrm{P}^2$，$\boldsymbol{\sigma}$（应力）$=\mathrm{b}_0+\mathrm{b}_1 P+\mathrm{b}_2 P^2$

P：压力；α 和 b：物质常数。

计算获得物质常数 a 值和 b 值，得到代表组织生物力学特性的应力-应变关系(stress-strain)。血管应变的物质常数 a_0，a_1，a_2 值与应力物质常数 b_0，b_1，b_2 值的改变是血管应力-应变曲线所反映的血管黏弹性变化的重要原因之一。在上述公式的三个物质常数中，α_0 与 b_0 分别指在零应力状态时，应力-应变曲线的相切点；α_1 是指每个压力单位下应变的变化，b_1 是指每个压力单位下应力的变化；α_2 与 b_2 则表示应力-应变曲线呈非线性的。根据肺动脉物质常数 a 值和 b 值的不同，就能够判别其动脉血管的黏弹性，从而推测其动脉血管病理重构的程度。

目前，可以应用计算机通过本构方程算出应力-应变的关系，按照血管长、短轴应力-应变相关数学模型来编制计算机程序，计算步骤如下：

1. 零应力状态壁长度

$$(L_0^{m\theta})=1/2(L_0^{i\theta}+L_0^{e\theta})$$

式中：$L_0^{i\theta}$——零应力状态动脉壁内缘短轴长度；

$L_0^{e\theta}$——零应力状态动脉壁外缘短轴长度；

θ——短轴；

i——内缘；

e——外缘；

m——动脉壁中层。

2. 加压下动脉壁外缘长度

$$(Lp^{e\theta})=\pi Dp^{\theta}$$

式中：Dp^{θ}——加压下动脉壁短轴直径；

p——加压。

各种压力下血管壁中央周长为血管内壁周长与血管外壁周长的平均值，由于不能测得血管内径，故基于下述假设来计算：动脉血管壁内的物质是不可压缩的，或者说在不同压力下，血管壁的容积是不变的且动脉血管的形状是圆柱形的，因此，在零状态已测得动脉壁内缘周长及长轴长度、动脉壁外缘周长和长轴长度以及各种压力状态下动脉壁内缘周长及长轴长度、动脉壁外缘周长及长轴长度，在此基础上，可以推测：

$$Lp^{i\theta}=\pi Dp^{i}$$

式中：$Lp^{i\theta}$——加压下动脉壁内缘短轴长度；

Dp^{i}——加压下动脉壁内缘直径。

推算动脉壁中层短轴长度($Lp^{m\theta}$)的公式为：

$$Lp^{m\theta}=1/2(Lp^{i\theta}+Lp\mathrm{m}^{e\theta})$$

3. 加压下动脉壁内缘短轴长度

$$(Lp^{i\theta})=\pi Dp^{i}$$

式中：Dp^{i}——加压下动脉壁内缘直径。

$$\varepsilon(\text{应变})=\alpha_0+\alpha_1\mathrm{P}+\alpha_2\mathrm{P}^2$$

4. 加压下血管壁中层短轴长度

$$(Lp^{m\theta})=1/2(Lp^{i\theta}+Lp^{e\theta})$$

$$\delta(\text{应力})=b_0+b_1P+b_2P^2$$

5. 加压下短轴壁应变(ε_θ)

$$\varepsilon_\theta=\frac{Lp^{m\theta}-L_0^{m\theta}}{L_0^{m\theta}}$$

式中： θ——短轴。

6. 加压下长轴壁应变(ε_z)

$$\varepsilon_z=\frac{Lp^{mz}-L_0^{mz}}{L_0^{mz}}$$

7. 将动脉长轴、短轴的应变与充盈压相对应，所测应变与压力之间的关系符合以下公式：

$$\varepsilon(\text{应变})=\alpha_0+\alpha_1P+\alpha_2P^2$$

8. 加压下动脉壁应力　动脉血管中的充盈压对动脉壁产生了应力，在平衡状态下，短轴方向动脉壁的力(force)为动脉腔中的充盈压力相抵。

$$\Delta\theta=\frac{Pri}{h}$$

式中： $\delta\theta$——短轴壁应力；

P——压力；

ri——血管壁内径；

h——血管壁厚度。

9. 长轴壁应力　动脉壁长轴应力与肺动脉壁的横切面积的乘积就是长轴方向作用于动脉的力。

$$\Delta z=\frac{Pri^2}{ro^2-ri^2}$$

式中： ro——血管壁外径；

ri——血管壁内径；

Pri——血管壁内压。

10. 动脉长轴短轴的应力与充盈压相对应，其压力-应力的公式为：

$$\delta=b_0+b_1P+b_2P^2$$

（陈　明）

第三节　零应力状态与残余应力理论

心血管重塑病理变化与力学重塑密切相关，在心血管生物力学研究中，零应力状态(zero-stress state)是测量与计算各种载荷状态力学参数的基础。以前认为当一根血管腔内压与腔外压相等时，就是血管的无负荷状态(no-loading state)。冯元桢

教授发现，无负荷状态并不是零应力状态，一根未剖开的血管本身还含有残余应力和残余应变。只有正确测量血管的零应力状态才能得到精确的生物力学参数，这就是血管生物力学“零应力状态”(zero-stress state)及“残余应力”(residual stress)理论。根据残余应力理论，已知血管壁应力-应变之间的关系，就能描绘与计算该血管的短轴扩展率，这就能计算在零应力状态下的残余应力与正常血压负荷状态下血管的内稳态应力(homeostatic stress)分布。目前，已有许多关于大血管应力-应变关系的研究报道，但是小动静脉的应力-应变关系尚知之不多。对大血管的力学计算包括了建立血管短轴、长轴与周向的应力-应变关系的数学模型，血管应力的增加可直接反映血管内部的一种潜能；残余应变可以从非线性的 x 轴的血管壁内径(ri)和血管壁外径(ro)曲线上得到。应变对血管内壁来说是压缩变化，对血管外壁来说是扩展变化。在不同血压状态下，接近于水平的实线表示所测得的血管短轴扩展率(即零负荷状态下张开角)，如果不考虑零负荷状态下张开角(opening angle)，则应变短轴扩展率曲线为细斜线。零应力状态下张开角及残余应力理论纠正了过去生物力学领域中对血管力学性质研究中的测量误差，奠定了生物力学对血管力学性质本质方面的理论基础。有关吸烟、高血压和肺动脉高压的大鼠模型所测量的主动脉、肺动脉、腔静脉血管的零负荷状态下张开角的系列研究表明，在计算血管应力时，若忽视反映血管残余应力的零应力状态下的张开角，其后果就会导致应力计算上的巨大误差。在测得残余扩展率(residual stretch ratio)后，残余应变可以从非线性的血管壁内径和外径曲线上得到。对残余应力研究充分表明，任何血管的压力零状态张开角都可反映血管本身的内部能量储存情况，血管弹性越好，内部存在的能量越高，张开角就越大；反之，则张开角变小。

姜宗来对犬和人的冠状动脉进行了零应力状态、一维载荷、二维载荷和静态弹性模量的力学试验，提出了冠脉在无载荷时同样存在残余应力，即当血管壁径向切开后，血管环瞬时张开呈扇形，壁内存在的残余应力释放，与之相应的应变使血管壁的曲率半径发生改变所致。有研究提示，人与猪的升主动脉、主肺动脉干的零应力状态张开角测量数值很相近，提示猪与人之间进行异种心脏移植中，某些区段的升主动脉与主肺动脉段可以相互吻接。机械损伤大鼠腹主动脉内膜同时造成远段狭窄并形成血栓后，观察血管零应力状态的变化。取下血栓形成部位的血管，测量血管零应力状态的张开角。结果血栓形成后腹主动脉的张开角明显降低($56.3°\pm10.9°$)，明显低于对照组($129.2°\pm33.5°$)，提示血栓形成可引起血管壁的非均匀组织改造。

笔者曾经测量动脉粥样硬化实验大鼠的胸主动脉零应力状态张开角平均为 $87.74°\pm9.67°$，对照实验大鼠组为 $196.03°\pm27.67°$，两者比较有极显著差异($P<0.001$)。也有报道运用血液脉动流(pulsatile flow)分析的方法，研究血管零应力状态对脉动流管壁切应力的影响，提示切应力在高血压动脉粥样硬化的血管重构中起到重要的作用。笔者还对急性及慢性缺氧大鼠肺动脉高压模型，测定了零应力状态下主肺动脉及左肺动脉的张开角，急、慢性肺动脉高压大鼠的右心室压力及肺动脉压力均明显高于对照组；急性肺动脉高压组的右肺动脉平滑肌发生线粒体肿胀等病

变；慢性肺动脉高压组平滑肌层出现胶原纤维束（collagen bundles）、弹性纤维层（elastic laminae）增生，急性肺动脉高压大鼠电镜下肺动脉血管平滑肌层纤维组织比例平均仅 35.53%，而慢性肺动脉高压大鼠电镜肺动脉血管壁纤维组织定量纤维组织比例可达 69.00%；观察到急性肺动脉高压大鼠主肺动脉张开角与急性对照组无统计学上的显著性差异（$P>0.05$），但是慢性肺动脉高压大鼠主肺动脉张开角与慢性对照组大鼠相比具有统计学上的显著性显著（平均为 30.08°±19.48° vs. 平均为 218.18°±31.89°，$P<0.001$），并且证实慢性肺动脉高压大鼠主肺动脉、左肺动脉张开角与电镜肺动脉血管壁纤维组织定量测定数据之间呈良好的负相关关系（r=0.9533）；急、慢性肺动脉高压组的张开角与右心室压、肺动脉压也存在良好的相关性，提示肺动脉张开角反映了肺动脉血管在低氧下重构所产生的病理组织学变化，可以为肺动脉高压程度及性质判断提供依据。

（陈　明）

第四节　滞后、蠕变与松弛

一、滞后

在生物力学测试血管或其他生物体的力学性质时，通常要对被测组织加负荷（加载）与减负荷（卸载）的生理实验，生物组织都是黏弹体，组织的黏弹性包括：蠕变、应力松弛、滞后现象。滞后（lagging）就是指当一个生物组织承受载荷时，加载时的应力-应变关系与卸载时的应力-应变关系有差异的现象。

血管在加载测试在应力-应变曲线（即上升曲线）与卸载测试的应力-应变关系（即下降曲线）的差异，在应力-应变曲线表现加载曲线与卸载互不相重叠。原因是生物体的组织发生应变时，其储存的能量以热能的形式，组织形状就不能立即恢复原状；这种未能再恢复的应变能量称为“滞后能量”。滞后现象是很多人体结构如周围神经、心瓣膜本身固有的特性，滞后现象的产生是由于外力对组织每单位体积所做的功完全转变为热能，消耗于分子间的内摩擦，故滞后也称为滞后损伤或内耗。

静脉瓣作为一种黏弹性材料，它的应变曲线有明显的滞后现象，力学测试过程中，稳定后的静脉瓣应力-应变曲线为一闭合的滞后环。静脉瓣这种加载-卸载的滞后现象，提示静脉瓣加载过程需要比卸载过程有较大的力，反映出静脉瓣在开启和关闭过程中产生同样变形值需要的力的差异，在关闭时所需要的力要比开瓣要大。静脉瓣具有一定的抗张能力，下肢股静脉瓣抗张能力为上肢静脉瓣的数倍，这些外形看起来很菲薄的静脉瓣膜，却能承受相对较高静脉压的物质基础。

二、蠕变

蠕变(creep)是指一个物体忽然受到应力的作用，此后保持此应力不变，该物体将继续产生形变的现象。蠕变是由组成该生物体材料的分子结构重新调整所造成，对生物测试材料施加固定的载荷，出现随着时间延长，而生物材料的变形逐渐增加的现象。或者说是生物材料突然受应力作用，并继续保持应力不变，材料仍继续发生应变的现象。

生物材料的蠕变和应力松弛现象与其材料的流变模型及本构方程密切相关。材料的流变特性能用力学模型和物理模型来测试，可以用蠕变试验、应力松弛试验等进行弹性和黏弹性材料的实验。它们利用幂律形式的松弛和蠕变函数，对一些生物软组织进行了分析；发现此能揭示它们的力学特征，幂律形式的松弛和蠕变函数，在一定范围内能够很好地拟合生物软组织的实验结果，并且可揭示生物体的某些特性(如:心肌)。蠕变是周围神经在生理极限内通过其本身的顺应性和横截面积的改变来适应张力损伤的表现。

心肌也有松弛、蠕变、滞后等黏弹特性，心肌舒张时表现为应力松弛，而心肌收缩时则发生蠕变。心肌在活动中加载和卸载过程中产生滞后环。影响心肌黏弹性的主要成分是肌联蛋白(connectin)和心肌微管(microtubule)，胞外胶原纤维也是影响心肌黏弹性的重要因素。心肌在收缩时，承受一定应力作用下，通过肌联蛋白可扩展区的长度改变心肌的力学特性。心力衰竭时，心肌的肌联蛋白弹性功能区发生改变；心肌的黏弹性与心肌细胞内微管也有关联，当微管聚合增加时心肌黏弹性增加，但是微管的解聚却不影响心肌黏弹性。心肌细胞肥厚时细胞结构变化致心肌黏弹性改变的机制可能是，肥厚心肌的黏性与被动弹性均增高，肥厚心肌细胞通过解聚细胞中过多的微管网络，来降低心肌细胞黏弹性，一定程度上纠正了肥厚心肌黏弹性的异常升高，该变化会导致左心室舒张功能减低。另外，胶原纤维通过阻止和限制心肌细胞应变影响心肌黏弹性，以降低心肌组织胶原的含量企图减少心肌弹性硬度和黏性阻力。

三、松弛

松弛(relaxation)是指生物材料被固定在一定的形变之后，该材料内部的应力随着时间延长，不断下降的特点。即生物材料突然发生应变，并继续保持应变不变，材料内应力随时间而减小的现象。

静脉瓣具有黏弹性性质，它在保持应变与不改变条件下，其应力逐渐松弛，静脉瓣松弛的程度比动脉要大。这是因为静脉瓣的胶原纤维含量较多，静脉瓣的松弛参数为生物工程学研发人工静膜瓣材料时，合理选择适当的替代材料提供了参考指标。

周围神经具有黏弹性物质的三个特点:应力松弛、蠕变和滞后。蠕变是周围神经在生理极限内通过其本身的顺应性和横截面积的改变来适应张力损伤的表现。

在心肌细胞里，滞后、蠕变与松弛现象往往相互协作，共同起作用，心肌舒张通过应力松弛来维持伸长状态，而在维系心肌的应力状态则发生了蠕变；心肌因射血

加载和充盈卸载须消耗大量能量，产生了滞后环。心肌的组织成分决定了心肌的黏弹性，舒张期松弛心肌的力学特性取决于肌联蛋白的结构与功能，即肌联蛋白成分决定心肌的被动力学性质。肌联蛋白是肌节内稳定的结构和力学成分，若肌联蛋白弹性功能区改变，则会发生心力衰竭；心肌细胞内影响心肌黏弹性的主要成分是肌联蛋白和微管，缺血性心肌病胶原纤维含量增加，会升高心肌的僵硬度。

（陈　明）

第五节　弹性力学中参量的下标表示法

一、矢量和张量的表示法：求和约定

生物体也可视为是弹性体，弹性力学（theory of elasticity）是研究弹性体在荷载等因素作用下所产生的应力、应变、位移等变化的学科，从而了解生物体在外力作用下所产生的应力、应变和位移，通过变形连续规律、应力-应变关系，了解生物体内部的力学性质。弹性力学遵循能量方程、质量守恒、动量守恒规律与状态方程（虎克定律）。

标量：标量只有大小，并无方向性，零阶张量，a，t

矢量：矢量有大小，具有单个方向，一阶张量，a_i（l=1，2，3），a

张量：张量具有多重方向，应力张量 $\boldsymbol{\sigma}_{ij}$（$i,j=1,2,3$），$\underline{\boldsymbol{\sigma}}$

（一）下标说明

对所有变量描述，用数字下标：

位移矢量：$\boldsymbol{u}=\boldsymbol{u}_1\mathrm{e}_1+\boldsymbol{u}_2\mathrm{e}_2+\boldsymbol{u}_3\mathrm{e}_3=\sum\boldsymbol{u}_i\mathrm{e}_i=\boldsymbol{u}_i\mathrm{e}_i$

实体　　分解式　　分量记法

n 维矢量：　$\boldsymbol{a}=\boldsymbol{a}_i$　　$(i=1,2,\ldots n)$

二阶张量：

$$\mathbf{A}=\begin{vmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{vmatrix}=a_{ij},(i,j=1,2,3)$$

m 阶张量：$\mathbf{A}=a_{ij\cdots\cdots k}(i,j,\ldots k=1,2,\ldots m)$，

（二）爱因斯坦求和约定

若在表达式的某一项中，某指标（下标）重复出现一次（成对出现），则表示要把该项在该指标取值范围内遍历求和。

重复指标称为哑标：

$$a_{1i}b_{2i}=a_{11}b_{21}+a_{12}b_{22}+a_{13}b_{23},(i=1,2,3)$$

(1) 点积　$a_ib_i=a_1b_1+a_2b_2+a_3b_3,(i=1,2,3)$

(2) 长度平方　$a_2=a_ia_i\neq a_{i_2}$

(3) 线性变换

$$\left.\begin{array}{l}x'_1=a_{11}x_1+a_{12}x_2+a_{13}x_3\\x'_2=a_{21}x_1+a_{22}x_2+a_{23}x_3\\x'_3=a_{13}x_1+a_{23}x_2+a_{33}x_3\end{array}\right\} x'_i=a_{ij}x_j,(i,j=1,2,3)$$

$$\sum_{i=1}^{3}\sum_{j=1}^{3}a_{ij}x_ix_j=a_{ij}x_ix_j=3^2\text{ 项}\qquad 2\text{ 个三维变量}$$

$$\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{n}\cdots\sum_{l=1}^{n}a_{ij\ldots l}x_ix_j\ldots x_l=a_{ij\ldots l}x_ix_j\ldots x_l=n^m\text{ 项}\qquad m\text{ 个 }n\text{ 维变量}$$

哑标把许多项缩写成一项，必须成对出现，若同项内出现两个以上指标要遍历求和，需用求和号：

$$a_1b_1c_1+a_2b_2c_2+a_3b_3c_3=\sum a_ib_ic_i$$

自由指标是把许多方程缩写成一个方程，不允许在同一项重复出现，如同时出现，须标特殊记号说明不求和：

$$C_i=a_{\underline{ii}}+b_i\quad(i=1,2,3)$$

(4) 若 $a_ib_i=a_id_i$，不能得到 $b_i=d_i$.

(5) 微分关系

$$(ds)^2=(dx_1)^2+(dx_2)^2+(dx_3)^2=dx_idx_i,$$

$$\frac{\partial\varphi}{\partial x_j}=\varphi_{,j}=\partial_j\varphi,\frac{\partial u_i}{\partial x_j}=u_{i,j},\frac{\partial u_i}{\partial x_i}=u_{i,i},$$

$$\frac{\partial^2u_i}{\partial x_j\partial x_k}=u_{i,jk},\frac{\partial\sigma_{ij}}{\partial x_j}=\sigma_{ij,j}=\frac{\partial\sigma_{i1}}{\partial x_1}+\frac{\partial\sigma_{i2}}{\partial x_2}+\frac{\partial\sigma_{i3}}{\partial x_3}$$

(6) 单位张量 δ_{ij}(Kronecker delta)

$$\delta_{ij}=\begin{vmatrix}1&0&0\\0&1&0\\0&0&1\end{vmatrix},\ \begin{array}{c}\delta_{ij}=1\quad(i=j),\delta_{ij}=0\quad(i\neq j)\\\delta_{ii}=3.\end{array}$$

(7) 循环符号

$$e_{ijk}=\begin{cases}1,&e_{ijk}=e_{jki}=e_{kij}=1\\-1,&e_{ijk}=e_{ikj}=e_{jik}=-1\\0,&e_{11k}=e_{i22}=e_{3j3}=0\end{cases}$$

(8) 矢量运算

$$\vec{a}\cdot\vec{b}=a_ib_i,\quad\vec{c}=\vec{a}\times\vec{b}=e_{ijk}a_jb_k=c_i,\quad\nabla\varphi=\varphi_{,i},$$

$$\nabla\cdot\vec{A}=A_{i,i},\quad\nabla\times\vec{A}=e_{ijk}A_{k,j},\quad\nabla^2\varphi=\varphi_{,ii}$$

(9) 高斯定律

$$\oiint_S \vec{B}\cdot\vec{n}dS=\iiint_V \nabla\cdot\vec{B}d\mathbf{V}\longrightarrow\oiint_S B_i n_i dS=\iiint_V B_{i,i}d\mathbf{V}$$

(10) 斯托克斯定律

$$\iint_S(\nabla\times\vec{B})\cdot\vec{n}dS=\oint_C\vec{B}\cdot\vec{dl}\rightarrow\iint_S e_{ijk}B_{k,j}n_i dS=\oint_C B_i dx_i$$

二、应力

(一) 力的分类

可分为彻体力与面力:

1. 彻体力 f_i 作用于物体内部质点上的外力,大小与受力物体局部体积成正比。

$$f_i=\lim_{\Delta V\longrightarrow 0}\frac{\Delta F_i}{\Delta V}$$

2. 面力 T_{li}-应力 起源于相邻媒质之间相互作用的内力。

$$T_{li}=\lim_{\Delta s\longrightarrow 0}\frac{\Delta T_{li}}{\Delta S}$$

通过 ΔS 面上,媒质 A 与 B 的总作用面力。

力有 3 个分量,而 l_i 也有 3 个分量,面力有 9 个分量。

分解为法向应力与切向应力。

(二) 应力平衡微分方程

P 为顶点的六面体微元 $\Delta V=dx_1dx_2dx_3$,六个面上应力分量分解为一个法向,两个切向:法线沿 x_1 的平面中心 a,b 连线为轴,力矩平衡:

绕 $ab(x_1)$ 轴的力矩 $\sum Mab=0$

X_1 方向力矩 $Mx=\sum(r\times F)$:

$$(\tau_{23}+\frac{\partial\tau_{23}}{\partial x_2}dx_2)dx_1dx_3\times\frac{1}{2}dx_2+\tau_{23}dx_1dx_3\times\frac{1}{2}dx_2-$$

$$(\tau_{32}+\frac{\partial\tau_{32}}{\partial x_2}dx_2)dx_2dx_1\times\frac{1}{2}dx_3-\tau_{32}dx_2dx_1\times\frac{1}{2}dx_3+$$

$$F_3\times\frac{dx_2}{4}\times dx_1dx_3\times\frac{1}{2}dx_2-F_3\times\frac{dx_2}{4}\times dx_1dx_3\times\frac{1}{2}dx_2=0,$$

$$\tau_{23}+\frac{1}{2}\frac{\partial\tau_{23}}{\partial x_2}dx_2-(\tau_{32}+\frac{1}{2}\frac{\partial\tau_{32}}{\partial x_2}dx_2)=0,$$

$$\tau_{23}=\tau_{32},(i\neq j)$$

(三) 纳维(Navier)方程——静力平衡方程

$$\sum_i F_{ix1}=0=\sum_i\tau_{1i}\times S_i$$

在 X_1 方向上合力为 0。

$$(\tau_{11}+\frac{\partial\tau_{11}}{\partial x_1}dx_1)dx_2dx_3-\tau_{11}dx_2dx_3+(\tau_{21}+\frac{\partial\tau_{21}}{\partial x_2}dx_2)dx_1dx_3-\tau_{21}dx_1dx_3$$

$$+(\tau_{31}+\frac{\partial\tau_{31}}{\partial x_3}dx_3)dx_1dx_2-\tau_{31}dx_1dx_2+F_1dx_1dx_2dx_3=0$$

$$\frac{\partial\tau_{11}}{\partial x_1}+\frac{\partial\tau_{21}}{\partial x_2}+\frac{\partial\tau_{31}}{\partial x_3}+F_1=0\rightarrow\tau_{1j,j}+F_1=0$$

在 Xi 方向上合力为 0。

$$\tau_{ij,j}+F_{\rm i}=0, F_{\rm i}=\rho f_{\rm i}$$

$$\tau_{ij,j}=\rho f_{\rm i}=0$$

$f_{\rm i}$是作用在单位质量上沿 i 方向上的力。

（四）应力主轴

应力主轴（principle axis of stress）：在方向 n 上，切向应力为 0。

$$\tau_{ij}=0(i\neq j)$$

在 Δs 面上的应力：

$$Tni=\tau_{ij}n_j=\tau n_i$$

τ 是应力主值，

$$\tau ni=\tau nj\delta_{ij}$$

$$\tau_{ij}n_j-\tau\delta_{ij}n_j=0$$

得到关于 ni 的三元一次齐方程组：

$$(\tau_{ij}-\tau\delta_{ij})nj=0,(i,j=1,2,3)$$

有非另解的充分必要条件是系数行列式 $D=0$。

$$\begin{bmatrix}\tau_{11}-\tau & \tau_{12} & \tau_{13}\\ \tau_{21} & \tau_{22}-\tau & \tau_{23}\\ \tau_{31} & \tau_{32} & \tau_{33}-\tau\end{bmatrix}\begin{bmatrix}n_1\\ n_2\\ n_3\end{bmatrix}\qquad D=\begin{bmatrix}\tau_{11}-\tau & \tau_{12} & \tau_{13}\\ \tau_{21} & \tau_{22}-\tau & \tau_{23}\\ \tau_{31} & \tau_{32} & \tau_{33}-\tau\end{bmatrix}=0$$

$$\tau^3-I_1\tau^2+I_2\tau-I_3=0$$

3 个根：τ_1,τ_2,τ_3——应力主值

$I_1=\tau_1+\tau_2+\tau_3$——第一应力不变量，

$I_2=\tau_1\tau_2+\tau_2\tau_3+\tau_3\tau_1$——第二应力不变量，

$I_3=\tau_1\tau_2\tau_3$——第三应力不变量。

对于一个应力主值，有一组$\{n_i\}$，它代表一个主应力方向，应力主轴。

对于三个应力主值，有三组$\{n_i\}$，它代表三个主应力方向$\{n_i(j)\}$。三个应力主轴。

可以证明这三个应力主轴相互正交。

三、应变

（一）广义应变与应变张量

刚体转动质点 A 有位移，无形变。

弹性形变：内部质点有相对位移与长度变化。

$$u_i(x_j)=x_i^*-x_i,\ x_{i,j}^*=u_{i,j}+x_{i,j}=u_{i,j}+\delta_{ij}$$

$$e_{jk}^f=\frac{1}{2}(x_{i,j}^*x_{i,k}^*-\delta_{jk})=\frac{1}{2}[(u_{i,j}+\delta_{ij})(u_{i,k}+\delta_{ik})-\delta_{jk}]$$

$$=\frac{1}{2}[u_{i,j}u_{i,k}+u_{i,k}\delta_{ij}+u_{i,j}\delta_{ik}+\delta_{ij}\delta_{ik}-\delta_{jk}]$$

$$=\frac{1}{2}[u_{i,j}u_{i,k}+u_{j,k}+u_{k,j}+\delta_{jk}-\delta_{jk}]$$

$$=\frac{1}{2}[u_{i,j}u_{i,k}+u_{j,k}+u_{k,j}]$$

线性小位移：$$e_{ij}=\frac{1}{2}(u_{i,j}+u_{j,i})$$

6 个独立分量。

（二）法向应变

法向是相对于切向相对应而言，切向是指沿曲线的切线方向，而法向则是指过切点与切线垂直的方向。当物体做曲线运动时，法向是指垂直于速度方向，沿法线方向的应变称为法向应变。

$$e_{11}=\frac{1}{2}\left(\frac{\partial u_1}{\partial x_1}+\frac{\partial u_1}{\partial x_1}\right)=\frac{\partial u_1}{\partial x_1}$$

$$e_{22}=\frac{\partial u_2}{\partial x_2},e_{33}=\frac{\partial u_3}{\partial x_3}$$

$$\Delta=e_{11}+e_{22}+e_{33}=e_{ii}$$

$$\Delta V=(1+e_{11})(1+e_{22})(1+e_{33})-1$$

$$=1+e_{11}+e_{22}+e_{33}-1=e_{ii}$$

（三）切应变

物体受力产生变形时，体内各点处变形程度一般并不相同。用于叙述一点处变形的程度的力学量即该点的应变。在直角坐标中所取单元体为正六面体时，单元体的两条相互垂直的棱边，在变形后的直角改变量，定义为切应变（shear strain）。

（四）应变主轴

法向应变不为零，切应变为零，面元的法向 n，应变主轴，主应变(λ)为：

$$e_{ij}n_j=\lambda n_i=\lambda n_j\delta_{ij}$$

$$(e_{ij}-\lambda\delta_{ij})n_j=0,$$

$$D=\begin{vmatrix} e_{11}-\lambda & e_{12} & e_{13} \\ e_{21} & e_{22}-\lambda & e_{21} \\ e_{31} & e_{32} & e_{33}-\lambda \end{vmatrix}=0$$

$$\lambda^3-I_1\lambda^2+I_2\lambda-I_3=0$$

$$I_1=\lambda_1+\lambda_2+\lambda_3$$

$$I_2=\lambda_1\lambda_2+\lambda_1\lambda_3+\lambda_2\lambda_3$$

$$I_3=\lambda_1\lambda_2\lambda_3$$

（五）弹性力学运动方程

1. Navier-Stokes 方程　选位移 u 为变量建立方程：只有 3 个变量，可实验测量。

各向同性媒质：

$$e_{ij}=\frac{1}{2}(u_{i,j}+u_{j,t})$$

$$\tau_{ij}=\lambda e_{kk}\delta_{ij}+2\mu e_{ij}=\lambda u_{(k,k)}\delta_{ij}+\mu(u_{i,j}+u_{j,i})$$

$$\tau_{ij,j}=\lambda u_{k,kj}\delta_{ij}+\mu(u_{i,jj}+u_{j,ij})=\lambda u_{k,ki}+\mu(u_{i,jj}+u_{j,ij})$$

$$=(\lambda+\mu)u_{j,ji}+\mu u_{i,jj}$$

$$\rho\ddot{u}_i=\tau_{ij,j}+\rho f_i$$

$$\rho\ddot{u}_i=(\lambda+\mu)u_{j,ji}+\mu u_{i,jj}+\rho f_i$$

2. 边界条件和初始条件

(1) 边界条件

$$u_i^{(1)}=u_i^{(2)},\quad \tau_{ij}^{(1)}=\tau_{ij}^{(2)}$$

$$\tau_{ij}^{(1)}=0,$$

$$\tau_n^{(1)}=\tau_n^{(2)},u_n^{(1)}=u_n^{(2)},\quad \tau_{ij}^{(1)}=\tau_{ij}^{(2)}=0$$

$$\tau_n^{(1)}=\tau_n^{(2)}=K_n(u_n^{(1)}-u_n^{(2)})$$

$$\tau_t^{(1)}=\tau_t^{(2)}=K_t(u_t^{(1)}-u_t^{(2)})$$

根据研究实际问题确定：

焊接界面：位移连续，应力连续；

自由界面：应力=0；

流固界面：法向位移，应力连续；切应力=0；

弹簧边界：应力连续。

(2) 初始条件

$t=0$ 时：位移 u_i，速度 V_i，作用力 f_i，T_i。

(六) 微血管内周向应力

生物组织是黏弹物质，应力与应变之间存在蠕变、松弛及滞后现象，因此需要采用黏弹的本构方程才能精确描述。当运动的周期远小于组织的应力松弛和应变蠕变的时间常数(S)时，把组织作为弹性体来处理，不仅是很好的近似，而且使问题得到简化。

假设血管壁是杨氏模量为 E，泊松比为 υ，内、外半径为 a 和 b 的弹性圆管，内外壁面上的压力分别为 p_a 和 p_b。

不计体力时的弹性体静力平衡方程：

$$\frac{1}{1-2\upsilon}\frac{\partial\Delta}{\partial r}+\nabla^2 u_r-\frac{u_r}{r^2}=0$$

$$\frac{1}{1-2\upsilon}\frac{\partial\Delta}{\partial z}+\nabla^2 u_z=0$$

$$\nabla^2=\frac{\partial^2}{\partial r^2}+\frac{1}{r}\frac{\partial}{\partial r}+\frac{\partial^2}{\partial z^2}$$

$$\Delta=\frac{\partial u_r}{\partial r}+\frac{u_r}{r}+\frac{\partial u_z}{\partial z}$$

（钱梦琭）

第六节　动脉粥样硬化大鼠主动脉应力-应变关系

生物力学载荷试验通常使用离体心肌或血管切片的一维载荷或二维载荷试验进行生物力学试验，旨在通过对被测试组织加载负荷，获取力学测试的各级参数，并绘制应力-应变曲线。姜宗来等对犬和人的冠状动脉进行一维载荷与二维载荷力学试验，确定了人和犬冠脉的一维和二维本构方程，获得了冠状动脉的杨氏模量、增量弹性模量、容积弹性模量与压力-应变模量的关系，获得犬冠状动脉各级分支的压力-直径关系与力学特性常数。笔者实验室曾经对动脉粥样硬化大鼠的主动脉进行系列血管生物力学研究，进行血管生物力学载荷试验。以动脉粥样硬化大鼠为例，实验鼠电镜所测胸主动脉血管壁纤维组织百分率与力学物质常数 a 值及 b 值参数之间具有良好的相关性（r 值为－0.7523～－0.8423，$P<0.001$），提示动脉粥样硬化主动脉病理重构与力学重构之间存在密切的联系，动脉粥样硬化大鼠在不同主动脉压下，主动脉应力-应变关系发生了显著改变。

电镜观察动脉粥样硬化大鼠的主动脉发生纤维化，形成泡沫细胞，出现弹性纤维断裂、线粒体肿胀、大量胆固醇结晶等。在大鼠离体主动脉血管载荷试验，模拟主动脉腔内压力 60～150mmHg 范围，观察到动脉粥样硬化大鼠主动脉血管在模拟血压下，其主动脉长轴与短轴方向的应变物质常数 a_0，a_1，a_2 及 b_0，b_1，b_2 均明显降低。表明动脉粥样硬化大鼠主动脉血管在同等压力作用下的扩展能力下降；动脉血管重构病理变化与其相应的力学重构及力学性质改变密切相关。通过压力-应变物质常数（a_0，a_1，a_2）及压力-应力物质常数（b_0，b_1，b_2）的变化，提示血管粥样硬化越严重，则其物质常数值越小。应用电镜观察到动脉粥样硬化大鼠主动脉中层的胶原纤维组织增多、动脉张开角明显缩小。提示动脉粥样硬化大鼠主动脉血管在同等压力作用下的扩展能力明显下降，动脉粥样硬化血管腔内应力上升的能力下降，主动脉在长轴、短轴方向应变的物质常数 a_0，a_1，a_2 与应力的物质常数 b_0，b_1，b_2 绝对值均明显降低。动脉粥样硬化动物大鼠主动脉物质常数 a 值及 b 值与电镜测定的主动脉壁纤维组织化百分比之间关系密切。动脉粥样硬化动物大鼠主动脉物质常数能精确地反映主动脉血管重构的病变程度。

急性和慢性肺动脉高压大鼠左肺动脉及左肺上叶动脉血管厚度、内径/厚度比值的测量与计算表明，急性肺动脉高压大鼠左肺上叶动脉血管壁厚度较对照组略有增加、内径/厚度比值减小，急性缺氧早期即有组织学的重构性改变，血管厚度、内径/厚度比值异常。急性肺动脉高压组电镜显示平滑肌细胞内出现大量线粒体肿胀为主的病变，未见明显纤维组织增生，血管内皮细胞未见明显异常。慢性肺动脉高压大鼠左肺动脉及左肺上叶动脉血管较对照组明显增厚、内径/厚度比值显著变小。慢性肺动脉高压组电镜显示平滑肌细胞内出现大量线粒体肿胀，细胞间质纤维组织

增生，内皮细胞下水肿。电镜片纤维组织定量病理学研究表明，慢性肺动脉高压组的主肺动脉及左肺动脉平滑肌层纤维组织含量明显增多，与对照组及急性组相比较，有极显著的差异（$P<0.01$）；急性肺动脉高压组与对照组的纤维组织定量病理学研究结果无显著性差异（$P>0.05$）。

第七节　肺动脉高压下肺动脉力学应力-应变关系

低氧能可引起肺小动脉收缩和肺动脉中层平滑肌增生肥厚、胞外基质成分增多，肺动脉血管为适应缺氧而提高肺毛细血管灌流压进行自身调节所发生的重构性病理变化。细胞外神经体液因素（神经递质、生长因子、血管活性物质、细胞因子等）、离子通道与基因表达等因素均参与了缺氧性肺动脉高压时肺动脉血管的重构。低氧可导致肺动脉壁胶原含量堆积、肺动脉顺应性下降使肺动脉压力升高；缺氧能增强肺血管的重构，并且能直接刺激肺血管平滑肌膜去极化，导致钙离子内流，使血管平滑肌收缩；在缺氧刺激之下，肺动脉通过基因表达而产生的重新调整，使得肺动脉血管的组织结构、功能及代谢均出现重新调整，最终导致肺动脉高压。肺动脉血管生物力学载荷试验一般从 0 开始加载荷，在 5～30mmHg 的肺动脉载荷压下，测量肺动脉血管长轴、短轴的内径或长度。急性肺动脉高压大鼠在缺氧早期即有组织学的重构性改变，我们曾观察到在缺氧数小时内肺动脉及肺小动脉血管增厚，内径/厚度比值减小。即在缺氧数小时内即出现肺动脉血管组织的重构。肺动脉处于病理重构状态的时间越长，肺动脉纤维化的可能性就越大，慢性肺动脉高压组的肺动脉平滑肌细胞内出现大量线粒体肿胀，细胞间质纤维组织增生；较急性肺动脉高压大鼠的肺动脉血管内纤维组织更加增多；肺动脉血管明显增厚、内径/厚度比值进一步变小。

在肺动脉高压病理变化的同时，肺动脉血管应力等生物力学性质也出现重构性变化。慢性吸烟大鼠的肺动脉血管力学研究曾报道，肺动脉血管应力、应变均出现异常重构性变化。我们曾研究左肺动脉及左肺上叶动脉的肺动脉压-应变关系显示，急性、慢性肺动脉高压大鼠的肺动脉血管在长轴与短轴方向的肺动脉压-应变测定的物质常数均明显降低（$P<0.05\sim0.001$）。分析左肺动脉及左肺上叶动脉的压力-应力关系，观察到急性、慢性肺动脉高压大鼠左肺动脉、左肺上叶动脉所测的血管长轴、短轴方向的物质常数绝对值均显著降低（$P<0.05\sim0.001$）。

急性肺动脉高压大鼠的肺动脉血管在同等压力作用下的扩展能力显著下降；肺动脉在长轴、短轴方向的应变的物质常数 a_0，a_1，a_2 均明显降低。慢性肺动脉高压组及在模拟压力下应变曲线进一步变平，肺动脉血管的扩展能力进一步降低。左肺动脉及左肺上叶动脉血管在模拟压力下长轴与短轴方向的应力曲线，在急性、慢性肺动脉高压组也趋向于平直，其相应对照组则呈现二次方程的回归曲线倾向。提示肺

动脉高压时的肺动脉壁僵硬度增加，限制了肺动脉血管的扩张，导致了血管壁应力的改变，表现为左肺动脉及左肺上叶动脉长轴和短轴方向应力物质常数的绝对值均明显降低。提示在给定肺动脉压下，血管腔内应力上升的能力下降；慢性肺动脉高压时随着血管内压的增加，血管内应力的上升反应能力减低，这可能在肺动脉高压时，血管对血压升高的一个保护机制。正常状态下的应力-应变关系对于维持肺循环系统的低压特点有着重要的作用。肺动脉高压时血管内压力是刺激肺动脉血管生长的主要因素之一。在病理状态血管内应力的作用下，促进血管的生长，引起了肺动脉高压时肺动脉血管的组织学重塑。据文献记载，应力作用致使血管内皮细胞结构、功能变化，肺动脉高压血管病理组织的生长率与血管的应力成正比。

急性、慢性肺动脉高压大鼠的肺动脉均出现肺动脉血管的病理组织学重构，血管厚度、内径/厚度比值异常；慢性肺动脉高压大鼠肺动脉中层的胶原纤维组织增多。肺动脉高压大鼠的主肺动脉、左肺动脉展开角均较相应对照组明显缩小；离体左肺动脉及左肺上叶动脉血管进行的载荷试验，观察到急性、慢性肺动脉高压肺动脉血管在模拟血压下的应变、应力曲线均较对照组平直；表明急性肺动脉高压血管在同等压力作用下的扩展能力下降，血管腔内应力上升的能力下降，肺动脉血管物质常数反映了肺动脉高压重构血管的黏弹性。肺动脉高压时血管内应力升高，是促进肺动脉血管生长，引起肺动脉血管的组织学重构的重要因素之一。

（陈　明）

参考文献

1 Fung Y C and Liu S Q. Strain distribution in small blood vessels with zero-stress state taken into consideration. *Am J Physiol*，1992，262（H31）：H544～H552

2 Liu S Q and Fung Y C. Changes of the structure and mechanical properties of pulmonary artery of rats exposed to cigarette smoke. *Am Rev Respir Dis*，1993，148：768～777

3 Fung Y C and Liu S Q. Change of residual strain in arteries due to hypertrophiy causedby aortic constriction. *Circulation Research*，1989，65：1340～1349

4 Fung Y C and Liu S Q. Change of zero-stress state of rat pulmonary arteries in hypoxic hypertension. *J Apply Physiol*，1991，70（6）：2455～2470

5 Huang W，Sher Y P，Delgado-West D，et al. Tissue remodeling of rat pulmonary artery in hypoxic breathing. I. Changes of morphology，zero-stress state，and gene expression. *Ann Biomed Eng*，2001，29（7）：535～551

6 Huang W，Delgado-West D，Wu J T，et al. Tissue remodeling of rat pulmonary artery in hypoxic breathing. II. Course of change of mechanical properties. *Ann Biomed Eng*，2001，29（7）：552～562

7　Hall S M, Hislop A A, Wu Z, et al. Remodelling of the pulmonary arteries during recovery from pulmonary hypertension induced by neonatal hypoxia. *J Pathol*, 2004, 203(1): 575～583
8　Li Z, Huang W, Jiang Z L, et al. Tissue remodeling of rat pulmonary arteries in recovery from hypoxic hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(31): 11 488～11 493

第八节　心血管细胞和分子生物力学

一、细胞对力学信号的响应

力学因素在各种组织、细胞中起重要的调控作用：①影响细胞和组织的行为如骨的吸收和形成；②骨骼肌的分化；③心肌细胞的肥大；④成纤维细胞的分化。另外，力学因素还能产生多种第二信使，如激活蛋白质的磷酸化、激活蛋白激酶和多种信号转导通路。对干细胞施加一定的拉伸应变后，应变能促进干细胞胞内 Ca^{2+} 浓度的显著增高。胞内 Ca^{2+} 的增加主要以胞外 Ca^{2+} 的内流为主，这提示拉伸应变能激活干细胞胞膜上的有关 Ca^{2+} 通道。当胞外 Ca^{2+} 被螯合后，拉伸应变不能使胞内 Ca^{2+} 浓度增加，其原因可能因为胞内 Ca^{2+} 浓度的增高需要胞内 Ca^{2+} 库和胞外 Ca^{2+} 的同时参与，缺乏胞外 Ca^{2+} 的内流，胞内 Ca^{2+} 库对 Ca^{2+} 的释放非常有限，其具体原因还有待进一步研究证实。

钙离子在细胞的生长、分化及信号传导等生物学功能方面起重要作用。机械力能促进成骨细胞内 Ca^{2+} 水平的增加，Ca^{2+} 作为第二信使将力学信号传导至细胞内，引起一系列信号级联反应。钙火花(Ca^{2+} spark)是 Ca^{2+} 信号传递的一种表现形式。

干细胞对力学信号的感知并将该信号转化为生物学信号，引起一系列生物学反应的过程是极其复杂的事件，认识力学信号的转导机制是阐明力学偶联(mechano-coupling)机制的重要环节。目前，虽然有关力学信号传导机制研究的报道较多，但由于使用的细胞不同，加载力的方式不同，其结果有明显的差异。

微丝是细胞感应机械力的主要细胞骨架结构，胞膜上 Ca^{2+} 通道或力敏感离子通道的启闭与细胞微丝结构的完整性有密切关系。当细胞微丝结构被破坏后，拉伸应变延迟了胞内 Ca^{2+} 水平的增加。其原因可能是细胞微丝被破坏后，细胞不能快速感应机械力对细胞的刺激，从而不能使胞膜表面的受体或离子通道立刻开启，延迟了胞外 Ca^{2+} 的内流和胞内 Ca^{2+} 库对 Ca^{2+} 的释放。细胞受到拉伸应变后，胞内 Ca^{2+} 的这种短暂增加是力学信号转化为生物学信号的一种表现形式，但 Ca^{2+} 的大量释放并不与拉伸应变的幅度和拉伸时间的延长呈正相关。在一定的拉伸强度和时间范围内应变能促进胞内 Ca^{2+} 的释放，其原因有待进一步研究。

钙火花是细胞肌质网上钙释放通道(RyR)自发开放或L-型钙通道开放触发引起的局部钙释放时的事件,钙火花事件是细胞Ca^{2+}信号传导的另一种表现形式。钙火花的发生具有时空效应,即钙火花的触发呈随机性。在正常情况下RyR对胞内的钙敏感性低,它产生钙火花的机会较低,当L型钙通道开放时能促进RyR钙的释放,增加钙火花产生的频率。关于细胞产生钙火花的事件在心肌细胞、骨骼细胞和神经细胞中有大量的研究报道,但是干细胞定向诱导分化中关于钙火花分子事件尚未见相关报道。本研究结果显示,3%的应变拉伸2min能激发干细胞产生钙火花事件,微丝结构破坏后延迟了钙火花事件的发生。其原因可能由于细胞受到拉伸应变后,应变激活了胞膜上的Ca^{2+}通道和力敏感离子通道,它们的瞬间开放使大量的胞外Ca^{2+}内流,胞内Ca^{2+}浓度的突然升高又使胞内Ca^{2+}库中的Ca^{2+}释放,两者共同作用诱发干细胞产生钙火花。微丝是细胞感知力学信号的重要单位,细胞微丝结构的破坏延迟了应变胞外Ca^{2+}的内流。深入研究拉伸应变在干细胞定向分化过程中能激发其产生钙火花的机制,对进一步认识力学因素在干细胞定向分化中的作用有重要的生物学意义。

大量研究表明,力学因素对细胞的生长、增生、分化有非常重要的影响,但对于细胞如何将力学信号转化为生物学信号,人们还了解甚少。探讨力学信号的传导机制是进一步认识生命活动规律的一个重要研究领域。有研究者选用5种不同的细胞信号通路阻断剂,研究拉伸应变在间充质干细胞向成骨细胞分化过程中力学信号可能的传导途径,表明诱导组加入相应的阻断剂后,与成骨细胞分化有关的基因OSX和其标记物OCN的表达被完全抑制。其中的原因是因为地塞米松在成骨细胞的分化中,主要通过丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)信号通路对细胞产生级联生物学反应,当MAPK途径被抑制后,地塞米松无法将其信号传递到细胞内,从而不能使OSX和OCN基因表达。PI3Ks是一类磷酸化的磷脂酰肌醇和其衍生物,磷脂酰肌醇在细胞信号传导中起重要的作用,结果显示用PI3Ks信号阻断剂能抑制成骨细胞诱导体系对干细胞向成骨细胞的诱导分化。细胞骨架结构在细胞信号传导中也发挥重要作用,整联蛋白(integrin)是细胞内重要的信号传递物质基础。Ca^{2+}作为胞内第二信使能将胞外各种不同的信号传递到胞内,当胞外Ca^{2+}被螯合后,胞外Ca^{2+}不能发生内流,从而影响力学信号传导。

用p38MAPK的特异性抑制剂后,显示拉伸应变能激活细胞OSX和OCN基因的表达,说明在力学信号的传导中,p38MAPK信号通路并不是其主要的途径。Craig等研究表明抑制p38MAPK能促进成骨细胞的分化。但也有相反的研究报道应变能激活p38MAPK,其原因可能是所用的细胞不同或力学加载方式不同所致。信号调节激酶(ERK)-1/2通路能被各种力学信号激活。Jessop等利用应变和切应力载荷成骨细胞均能激活ERK-1/2,但单独用切应力以及用机械应变与切应力共同作用于细胞时,对ERK-1/2的激活有不同的结果。Simmons等利用等轴循环应变(3%,0.25Hz)诱导间充质干细胞(MSC)向成骨细胞分化时发现用应变作用hMSC不同时间后,应变激活了MAPK和p38信号通路。利用ERK-1/2MAPK的特异性抑制剂作用细胞后,拉伸应变能激活细胞OSX和OCN基因的表达。即使ERK-

1/2MAPK信号通路被阻断后，力学信号同样能促进干细胞向成骨细胞方向分化，这可能由于 OSX 和 OCN 的表达调控与 ERK-1/2MAPK 信号通路无密切关系。

PI3Ks 信号通路主要与 G 蛋白信号有密切的关系，同时与胞内 Ca^{2+} 的释放有一定的联系。当阻断 PI3Ks 时，拉伸应变能部分激活细胞 OSX 和 OCN 基因的表达。其原因可能因 PI3Ks 信号通路也是传导力学信号的一个途径，依据主要有两方面：一是当 ERK-1/2MAPK 和 p38MAPK 被阻断后，载荷仍能促进与成骨细胞分化相关的基因 OSX 和 OCN 的表达，说明 PI3Ks 信号通路参与了力学信号的传导；二是由于当细胞微丝结构被破坏或胞外 Ca^{2+} 被破坏后，应变加载的细胞不能使 Ca^{2+} 内流，从而抑制了 OSX 和 OCN 基因表达。

细胞骨架微丝不仅是维持细胞形态和功能的基础，同时也是细胞感受力学刺激的重要感应器。利用细胞松弛素 B 破坏细胞微丝结构并给细胞加载拉伸应变后，结果显示拉伸应变不能激活 OSX 和 OCN 基因的表达，其原因可能因微丝结构破坏后细胞不能感应力学信号有关。

Ca^{2+} 信号是细胞重要的信号传导途径之一，其中胞外 Ca^{2+} 的内流是胞外信号传导的主要方式。有研究表明用胞内 Ca^{2+} 抑制剂 TMB(trimethoxybenzoate hydrochloride)能降低拉伸应变激活 ERK-1/2 的功能。Malviya 等研究证实，对成骨细胞加载应变后，应变能促进胞内 Ca^{2+} 水平的升高，胞内 Ca^2 ＋水平的增加同胞膜上 L 型钙离子通道开放和胞核内 Ca^{2+} 的释放有密切关系。利用 EGTA(乙二醇双四乙酸)螯合 Ca^{2+} 后加载应变实验结果表明，应变不能使 OSX 和 OCN 基因表达，这可能是由于应变即可使胞膜上 L 型钙离子通道开放，但无 Ca^{2+} 的内流而不能激活相关基因的表达。

综上所述，Ca^{2+} 信号在力学信号传导方面可能发挥主要的作用，干细胞向成骨细胞定向分化过程中，力学信号的传导主要通过细胞 Ca^{2+} 信号通路、PI3Ks 信号通路及同细胞骨架微丝结构的完整性有密切关系。

二、分子动力学模拟

在传统计算力学的研究领域，利用 Fluent 等软件实现连续介质流体的模拟，已有很成熟的经验及范例；同时，分子动力学模拟也在其擅长的微观结构分析及预测领域有了长足的发展。但到目前为止，连续介质力学仍无法和分子动力学方法有机地结合起来。因此，仍无法在分子动力学模拟体系构建理想的(即速度梯度和温度可控的)切应流场。

Grattona 与 Delgado-Buscalioni 等的研究表明，在分子动力学模拟中，利用经典力学中的流场模型，在原子尺度下定义的经验势场里同样可以形成流场。有研究组之前采用伊利诺伊州大学 Schulten 研究组开发的 SMD(steered molecular dynamics)方法建立了流场，但未能较好地模拟所期望的线性速度场。Chen 等利用恒力驱动固定区域中水分子的方法建立了流场，但该流场也有很多不足之处，如流速随模拟时间的增加而增大、温度随模拟时间的增加而升高且变得不稳定等。NAMD 程序包括因其具有很好的并行性、开放性，以及与其他程序的兼容性，该程序得到了广泛应用。基于 NAMD 软件

的 Tcl 接口并采用 TclBC 方法，该研究组编制了相应的程序来自定义边界条件并且实时更新水分子的牵拉力以控制其速度值。水盒子底部的厚度为 0.5nm 的水分子层被固定。同时对水盒顶部厚度为 0.5nm 的水分子层以及一侧厚度为 1.0nm 的区域内的水分子施加驱动力，以保证在更新时间段内水分子的速度梯度与目标梯度保持一致。此次模拟中，目标速度场是线性的。水盒子的所有边界均设置为周期性边界条件。模拟结果表明，当模拟 20ps 后，无论是否在牵拉区域内，所得到的速度梯度场均与目标值符合较好。在未控制温度的情况下，切应流场的速度梯度最小可达到 0.001ps；在控制温度时，切应流场的速度梯度最小可达到 0.01ps。该模拟方法的初步结果将有助于发展构建控制任意流体速度场的相关技术，最终为应用分子动力学模拟方法研究速度场对生物分子结构变化动力学的影响提供一个有力工具。

三、力学生物学

力学生物学（mechanobiology）是研究力学环境（刺激）对生物体健康、疾病或损伤的影响，研究生物体的力学信号感受和响应机制，阐明机体的力学过程与生物学过程如生长、重建、适应性变化和修复等之间的相互关系的学科。人体处于力学环境之中，力学因素影响机体整体、器官、组织、细胞和分子各层次的生物学过程。血管重建受生物、化学和物理等多种体内外因素的影响。心血管系统是一个以心脏（机械泵）为中心的力学系统。血液循环过程包含着血液流动、血细胞和血管的变形、血液和血管的相互作用等，其中均蕴藏着丰富的力学规律。因此，力学因素在血管重建中的作用尤为重要。

心血管病包括高血压、动脉粥样硬化、卒中和心肌梗死等，这些心血管病都有共同的发病学基础和基本的病理过程，表现为心血管细胞迁移、肥大、增生和凋亡等，具有细胞表型、形态结构与功能的改变，即发生血管重塑（vascular remodeling）。血管重塑是指机体在生长、发育、衰老和疾病等过程中，血管为适应体内外环境的变化而发生的形态结构和功能的改变。心血管病发生的血管重塑，其本质都是机体对不同致病因素引起的心血管系统自稳态失衡的反应和应答，而维持心血管系统自稳态的物质基础是起调节功能的心血管活性物质。心血管活性物质包括调节心血管生长、发育、形态结构和功能活动的蛋白质、多肽、酶、生长因子、细胞因子、黏附分子和信息传递分子等。

研究表明，流体切应力与血管张力能调节心血管细胞成分，包括膜受体和整联蛋白、信号蛋白激酶、生长因子和细胞因子等心血管活性物质的变化，从而参与血管重塑过程，这些过程都与血栓形成、动脉粥样硬化和血管肥厚等心血管疾病有密切的关系，其中包含许多生物力学和生物学基础问题。血管疾病发病机制的生物力学研究主要是阐明力学因素如何产生生物学效应而导致血管重塑，从细胞分子水平深入了解心血管活动和疾病发生的本质。这些研究将为探讨心血管病发病机制和防治提供新的生物力学思路。

（张宇辉）

参考文献

1　Iqbal J，Zaidi M. Molecular regulation of mechanotransduction. *Biochem Biophys Res Commun*，2005，328(3)：751～755

2　Cheng H，Lederer W J，Cannel M B. Calcium sparks：elementary events underlying excitation-contraction coupling in heart muscle. *Science*，1993，262(5134)：740～744

3　Isaeva E V，Shkryl V M，Shirokova N. Mitochondrial redox state and Ca^{2+} sparks in permeabilized mammalian skeletal muscle. *J Physiol*，2005，565(Pt 3)：855～872

4　Koike M，Shimokawa H，Kanno Z，et al. Effects of mechanicalstrain on proliferation and differentiation of bone marrow stromalcell line ST2. *J Bone Miner Metab*，2005，23(3)：219～225

5　Laboureau J，Dubertret L，Lebreton D C，et al. ERK activation by mechanical strain is regulated by the small G proteins rac-1 and rhoA. *Exp Derma*，2004，13(2)：70～77

6　Schneider M F，Rodney G G. Peptide and protein modulation of local Ca^{2+} release events in permeabilized skeletal muscle fibers. *Biol Res*，2004，37(4)：613～616

7　Chandler W K，Hollingworth S，S M Baylor. Simulation of calcium sparks in cut skeletal muscle fibers of the frog. *J Gen Physiol*，2003，121(4)：311～324

8　张钦，程和平. 心肌细胞钙火花. 中国药理学通报，2005，21(1)：23～26

9　Zhou J，Brum G，Gonzalez A，et al. Ca^{2+} sparks and embers of mammalian muscle. Properties of the sources. *J Gen Physiol*，2003，122(1)：95～114

10　Inone M，Bridge J H. Ca^{2+} sparks in rabbit ventricular myocytes evoked by action potentials：involvement of clusters of L-type Ca^{2+} channels. *Circ Res*，2003，92(5)：532～538

11　Kanno T，Takahashi T，Ariyoshi W，et al. Tensile mechanical strain up-regulates Runx 2 and osteogenic factor expression in human periosteal cells：implications for distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg*，2005，63(4)：499～504

12　Lewthwaite J C，Bastow E R，Lamb K J，et al. A specific mechanomodulatory role for p38 MAPK in embryonic joint articular surface cell MEK-ERK pathway Regulation. *J Biol Chem*，2006，281(16)：11 011～11 018

13　Jessop H L，Rawlinson S C，Pitsillides A A，et al. Mechanical strain and fluid movement both activate extracellular regulated kinase(ERK) in osteoblast like cells but via different signaling pathways. *Bone*，2002，31(1)：186～194

第二章 超声医学基础

第一节 超声的基本特性

一、超声波定义

声源振动并在介质内传播时产生声波。

声波为一种机械波，频率范围 10^4～10^{14} 次/s。振动 1 次/s 为 1Hz。振动频率为 16～20 000Hz 的声波可以引起人类耳鼓膜的振动，经神经传给大脑听觉中枢，引起大脑的听觉反应，这就是声音，或称为可闻声波（audible sound）；振动频率小于 16Hz 或大于 20 000Hz 时，超出了人耳能接收的频率范围，不能引起大脑的听觉反应。小于 16Hz 的声波称为次声波（subaudible sound），大于 20 000Hz 的声波称为超声波（ultrasonic wave）。医用诊断级超声波（简称超声）的频率范围一般是 1～40MHz。临床常规超声检查中，最常用的频率范围是 2～10MHz，部分高档彩超的探头可以采用 10～15MHz 频率。

在人体内，声波依靠介质内各质点在声束轴线上的前后移动，即依靠介质的疏密变化，以纵波（longitudinal wave）的方式向前传播。当质点的运动方向和波的传播方向垂直时称为横波（transverse wave）。

二、超声的产生和接收

超声仪器的探头（transducer）产生超声波。探头主要的构件是压电晶体（piezoelectric crystal）。压电晶体具有压电效应（piezoelectric effect）的特性。在压电晶体表面施加一定的压力或拉力时，其受力表面可出现异名电荷；反之，将压电晶体置于交变电场内，其将产生厚薄的变化。这种机械能与电能相互转换的现象称为压电效应，前者是将机械能转变为电能，称为正压电效应；后者是把电能转变为机械能，称为逆压电效应。

仪器内产生的高频交变电信号经过导线传给探头内的压电晶体时，根据逆压电效应的原理，压电晶体产生厚薄变化，即产生机械振动，推动与探头表面接触的介质

(人体)振动,形成疏密波(声波)。当仪器发出的交变信号频率高达 2MHz,甚至高达 20MHz、40MHz,便产生了 2MHz 以至 20MHz、40MHz 频率的超声。

探头发出的超声经过人体表面进入到人体内部、遇到由不同声阻抗的组织结构形成的声学界面时,部分声波在界面处被反射回来。反射声波对探头接触面又形成了一定的压力。根据正压电效应的原理,探头内的压电晶体将受到的压力转变为电信号,由导线传回仪器并经过处理、放大后以不同的方式显示于屏幕上,变成人们能够识别的信号。分析人体内不同器官和病变的回声(echo)信号,达到超声检查、诊断疾病的目的。

三、超声的基本物理量

(一) 频率

一次振动从开始至结束的整个过程称为全振动。单位时间内完成全振动的次数称为频率(frequency,f),单位即为 Hz。每秒振动百万次时即为 MHz。常规经胸心脏超声检查使用的超声频率多为 2.5～5MHz,经食管心脏超声检查多使用 5～7.5MHz 的超声。在某些特殊的情况下,如经血管内的超声检查可使用 10MHz,甚至 40MHz 的超声。

(二) 波长

完成一次全振动声波在介质内的传播距离称为波长(wave length,λ)。波长和频率有关。在某一特定的介质内,超声的频率越高,波长就越短。使用高频率的声波进行检查可以获得更好的显示和分辨能力。

(三) 声速

振动源振动时,推动周围介质中的质点在各自的位置产生平衡位移,而振动状态则向一定的方向传播。声速(sound velocity,C)就是单位时间内声波在介质中传播的距离。

声速的大小与介质的弹性系数(K)和介质的密度(ρ)有关,而与声波的频率无关。

$$C=\sqrt{\frac{K}{\rho}}$$

在同一种介质中,不同频率声波的速度是一定的。因此,提高声波的频率可以获得较短的波长,并以此提高超声的分辨能力。

在弹性介质中,每完成一次振动波动就向前移动了一个波长的距离。假如振动 f 次/s,波动便向前推进了 f 个波长的距离,这就是声速。

当频率为 f,波长为 λ,声速为 C 时,上述三个物理量的关系是

$$C=f\cdot\lambda$$

声波在固体介质中的传播速度最快,在液体中次之,在气体中最慢。在人体内,各种器官的组织结构非常复杂,声波的速度也有一定的差异。例如,声波在正常羊水中传播的速度是 1474m/s,而在成人颅骨内的传播速度可以达到 3360m/s。正常人体组织器官的声波速度变化为 1400～4000m/s。

声波在人体内的传播速度是超声距离测量的基础。

在现代超声检查仪器的设置中，采用人体软组织平均声速 1500m/s 作为声波在人体内传播速度的统一标准，实质上是假设了人体各种组织器官的声速是一致的。人体多数软组织的声速差异在 5%以内，因此，在超声检查中进行距离测量时也产生了大约 5%的差异。由于人体组织器官的组成不是均质的，所处的位置不同，人体功能状态和血流状况不同，以及由此引起的温度差异，引起了组织结构密度的差异和声速的变化。在超声检查中以同一标准检查这些组织结构，必然会引起距离测量的误差。当然，在临床超声检查应用中，这些距离测量的误差是可以接受的，但在回声显示上可出现一些假象。比如超声检查肝脏中富含脂肪成分的血管平滑肌脂肪瘤时，由于在肿瘤内脂肪组织声速小于肝组织，所以发射和接收的超声在其内传播的时间都比周边正常的肝组织长，这样就导致来自其后方组织结构的回波信号返回探头的时间比较长，因此所显示的深度也要大于其周边的组织结构。同样，通过肋骨的声波会提前到达其后方的肝脏表面，形成肝脏被膜的凸起假象。在检查中要注意分析、辨认。

（四）周期

声波完成一次全振动所需要的时间称为周期(periodicity)。当周期为 T 时，

$$T=\frac{1}{f}$$

四、超声的基本物理特性

（一）超声的声场特性

探头发出的超声在人体内传播时，声波经过的区域内人体组织器官受到声波的明显影响，该区域称为声场(acoustic field)。离探头较近的声场为近场(near field)，声速以与探头直径相近的圆柱状向前传播。当近场距离为 L、探头半径为 r 时，

$$L=\frac{r^2 f}{c}$$

超过近场后的声场为远场(far field)，声束呈圆锥状向前传播。当探头直径为 D 时，声束的扩散角 θ 可以由下式计算：

$$\sin\theta=\frac{1.22\lambda}{D}$$

扩散角反映了声束的扩散或集中的程度。利用物理透镜技术和电子聚焦技术可以延长超声的近场距离，减小声束扩散程度，改善超声的侧向分辨力。

在声场内，超声和人体组织器官相互作用，形成了人体内声场的复杂状况。

1. *声场分布的不均匀性* 声场内声波能量分布是不均匀的，并且也不是仅有轴线上的声束(sound beam)，还有许多侧声束。声束轴线上的声波能量最大，形成声束的主瓣(main lobe)。近场内主瓣的声波的束射性比较强，但强度起伏相对比较大。侧声束的声波能力较小，形成声束旁瓣(side lobe)。主瓣与第一旁瓣的轴线夹角即为扩散角(divergence angle)。探头在接收组织的回波信号时，可以同时接收来自于主瓣和旁瓣的回波信号，但是超声仪在处理并显示这些回波信号时，并不能够

区分它们的来源，而是将其叠加后全部显示在主瓣的方向上，形成了超声旁瓣效应。如心脏瓣膜重复伪像、充盈胆囊和膀胱内的“披纱样”伪像等。通过降低声波的输出能量、变换患者体位、改变探头检查方向和位置等方法可以减少或消除这种伪像的干扰，以避免将其误认病理改变。

2. *声场的声能、声强和声压*　声能、声强和声压主要用于描述超声在声场中的强弱。

超声检查时超声探头以脉冲波的方式发射一定频率的声波，在人体内以纵波的方式传播。介质中的质点由近及远顺序地产生疏密变化，声波的能量向一定的方向传播。在不同的时间、通过某个区域的声波能量不同，但通常以平均声能的概念来衡量探头发出声波的能量。由于探头发射超声脉冲的持续时间要明显小于脉冲间歇时间，组织中平均声能也比较低。

声音强度由振动幅度的大小决定，可以简单地理解为，以能量来计算称声强(I)，以压力计算表示时称声压(p)。

声强是指通过垂直于声波传播方向单位面积上的声波能量，单位是 W/m^2，超声诊断级声强常以 mW/cm^2 为单位。声强的大小与声速成正比，与声波的频率的平方、振幅的平方成正比。声压是指介质中有声波传播时的压强与没有声波传播时的压强之差。单位为 N/m^2 或帕斯卡(Pa)。声强与声压之间满足如下关系式：

$$I=P^2/2\rho c$$

式中：ρ——介质密度，c——声速。

在临床超声检查仪器中，除连续波外，均采取脉冲式放射声波，但一般都采用时间平均声强的概念，其强度一般为 $10\sim20mW/cm^2$。采用超声多普勒和彩色多普勒进行检查时，探头处于发射超声状态的时间较灰阶超声检查要长，尤其是使用连续波多普勒检查时，声波持续发射；并且在这些检查方式下的声能更加集中于一个比较小的区域，因此超声多普勒检查时的时间平均声强一般为数百 mW/cm^2。为了降低超声对人体的作用，尤其是检查敏感的胚胎组织时，检查时需要遵循“最小剂量”原则。

（二）超声的传播特性

1. *超声的传播特点*　如前所述，超声由探头产生，对与其直接接触的人体产生相应的压力和拉力，使声场内的人体组织各质点发生与声波轴线一致的疏密变化，即以纵波的方式向前传播。由于超声的频率较高、波长较短，发出后集中于一定的方向传播，在近场内波束成圆柱状，波的前面呈平面状，形成平面波(plane wave)；传播一定的距离、超过近场后声束发生扩散，呈圆锥状，波的前表面中心突出，形成球面波(spherical wave)。声波的频率越高，近场就越长。

正是由于超声具有方向性传播的特点，才使得超声检查时能够通过体表探查深部的心脏，显示心脏内部的结构。

2. *声阻抗*　声阻抗(acoustic impedance)又称为声特性阻抗(Z_c)，是指声场中某处的声压与该处质点振动速度的比值，单位为 Pa・S/m。当 ρ 为介质的密度、c 为声速时

$$Z_c = \rho \cdot c$$

因为

$$c = \sqrt{\frac{K}{\rho}}$$

所以

$$Z_a = \rho c = \rho \sqrt{\frac{K}{\rho}} = \sqrt{\rho K}$$

介质的弹性系数 K 越大，介质越硬，声阻抗(Z_a)就越大。

3. *超声的反射和透射* 超声在介质内传播、经过声阻抗不同的前后两种介质形成的界面(interface)时，如果界面足够大，部分声能(sound energy)可由界面处返回到第一介质中，此为反射(reflection)；另一部分声能则穿过界面，进入到深部介质中去，此为透射(transmission)。引起声波反射的界面称为声学界面(acoustic interface)形成声学界面的条件首先是界面两侧介质的声阻抗差异要超过 0.1%，其次是界面直径大于 1/2 波长。

声束垂直于界面入射时，反射声波的多少仅与界面两侧介质声阻抗的差异程度有关：界面两侧介质声阻抗差异越大，声波反射越多；差异越小，反射越少；在同一种介质中，由于声阻抗无差异，则无反射发生。

当两种介质的特性声阻抗分别为 Z_{c1}、Z_{c2} 时，

界面处的声压反射系数 R_P

$$R_P = \frac{Z_{c1} - Z_{c2}}{Z_{c1} + Z_{c2}}$$

声强反射系数 R_I

$$R_I = \frac{(Z_{c1} - Z_{c2})^2}{(Z_{c1} + Z_{c2})^2}$$

透射系数 R_T

$$R_T = \frac{4Z_{c1} Z_{c2}}{(Z_{c1} + Z_{c2})^2}$$

从以上公式可以看出，两种介质之间的阻抗差异越大，界面的反射声波就越多，透过该界面的声波就越少。组织与空气间以及组织与骨骼间的阻抗差很大，通常超声几乎无法穿过这类界面，大部分甚至几乎全部声波能量被反射，无法观察其后部的结构；相反，超声在两种软组织间传播时，由于两者之间的阻抗差异比较小，反射系数也比较小，界面处回声波较弱，透过界面的超声就较多。经胸心脏超声检查时将探头放置在胸骨左缘第 2～4 肋间隙，就是为了避开胸骨和肺部气体的影响，利用此处作为透声窗来显示心脏及其内部的结构。

声束与界面存在一定的角度入射时，反射声波的多少除受限于界面两侧的声阻抗差异外，还与声束的入射角度有关。在界面处，部分声波返回第一介质内，发生反射，入射角＝反射角。

由于入射角的存在，透过界面进入到第二介质中的声波方向也发生改变，这种现象称为折射(refraction)。

当入射角为 θ_1、反射角为 θ_2、第一介质声速为 c_1、第二介质声速为 c_2 时：

$$\frac{\sin\theta_1}{\sin\theta_2}=\frac{c_1}{c_2}$$

如果两种介质的声速相等，即 $c_1=c_2$，声波经由第一介质进入到第二介质内时就不会发生方向的偏移。人体软组织的声速多接近，这种方向的偏移基本可以不计，而把超声在人体内的传播认为是直线传播即可。但当两种介质由于声阻抗差异较大而引起较大的声速差异时，由折射引起的声波方向的偏移可以引起显示目标的变形。在临床检查时应当注意。

当入射角(incident angle)增加达到一定的角度时，声波不能透过界面进入到第二介质中去而被全部反射回第一介质中，这个角度称为全反射的临界角。

进行超声检查时，应选择正确的检查部位。为了获得最大的反射声波，要正确地选择探头位置，不断地调整探头角度，尽量使声束与界面或被检查器官表面垂直，以使探头能接收尽可能多的反射声波，并有利于声波透过界面进入到深部介质中去。在心脏超声检查时，由于心脏位置的要求以及心脏内部结构和病变的复杂性，正确地选择探头位置和理想地调整探头角度尤为重要。将探头放置于体表进行超声检查时，有时尽管探头与体表有一定的夹角，但由于皮肤有一定的变形能力，仍不会使入射角超过全反射的临界角。探查人体内器官或病变时，声波并不一定与探查的界面垂直。由于人体内没有绝对的平面，故仍会有部分反射声波被探头接收，使我们能够观察到人体内器官的结构，但回声强度会明显降低有时甚至会形成假性回声失落现象。例如，将探头放置在心尖部显示心脏四腔观时，纤薄的房间隔中部常常显示不清；将探头放置在剑突下检查时可以显示清晰的房间隔回声，就是一个典型的例子。

4. 超声的散射 声波在介质中传播过程中遇到很小、一般认为接近或略小于波长、表面粗糙的障碍物时，除发生反射外，该障碍物还会吸收超声波的能量向四周发射声波。这种现象称为散射(scatter)。其中能被探头接收的这些散射信号称为背向散射(或反向散射)。

一般认为，超声仪接收反射声波主要是背向散射，也就是说，背向散射与超声成像关系最密切，尤其是基于血管内大量流动的红细胞的背向散射声波，在多普勒超声的应用中体现得更加明显。

正是因为超声在传播过程中具有反射和透射的特性，我们才有可能利用超声探查人体内器官，显示器官内部的回声和结果，并对其病理变化做出判断。但超声反射过多会形成多层反射伪像，影响我们对图像的观察，如二尖瓣的多层反射会显示二尖瓣增厚，人工瓣的多层反射会显示为很强的回声，形成内部混响(reverberation)而影响对人工瓣的评价。

超声发生明显的折射时可形成超声检查中的棱镜效应伪像。当超声探查一个不平整的界面时，由于折射的存在，其深部的超声束方向发生变化，导致深部的结构不能正常显示，原本一个结构可以显示为两个或多个，原本应当清晰的回声变得不清晰。如心脏人工瓣的棱镜效应、宫内节育器的棱镜效应等。

5. *超声的非线性传播* 除以上论述的超声各种传播特性外，在人体内声的传播中还有一个不容忽视的问题，就是它的非线性传播的问题。在以上的叙述中都假设了超声在介质中呈线性传播，而实际的情况是，超声在介质中还会在界面的位移、变形等各种复杂的情况时，波形可能发生畸变、产生谐波等复杂的物理现象。常规超声检查中，超声的非线性信号被忽略；但利用先进的技术可以记录、分析超声在介质内传播时产生的非线性信号，达到诊断疾病的目的。

（三）超声的吸收与衰减特性

超声在体内传播时，声波能量会随着传播距离的增加而逐渐减小。器官使声波能量减小的作用称为吸收（absorption），声能由大变小的过程称为衰减（attenuation）。引起声波能量减少的因素主要有以下几种：

1. *声强分散* 声波在传播过程中，随着传播距离的增加，反射、折射、散射也增多，由此引起声波能量由大变小的现象称为声强的分散。

2. *吸收* 声波在传播过程中付出能量克服质点间摩擦力而引起的能量减小称为吸收。吸收的多少与声波的频率、介质的弹性系数及密度、导热性和声波的传播距离等因素有关。在同一种器官中，频率高的声波引起质点位移的频率和速度比频率低的声波所引起质点位移的频率和速度要快得多，付出的能量也多，故衰减程度也增大。人体内不同器官、不同病变有不同的声波吸收特性，衰减程度不同。根据组织和病变的声波衰减程度差异，做出不同的临床诊断。

3. *声束扩散* 传播距离的增加声束逐渐扩散、波阵面（wave surface）逐渐扩大。由此导致声束截面单位面积内的声能减小，也是声波衰减的原因之一。

随距离增加而产生衰减的比率称为衰减系数（attenuation coefficient），单位为dB/cm。衰减系数取决于组织类型和超声的频率。组织类型不同，衰减系数不相同；频率增加1MHz，同时深度增加1cm时，超声的能量大约会衰减1dB。临床超声检查时，对于浅表的组织（如甲状腺、乳腺等），可以选用较高频率探头（5～10MHz），提高轴向分辨力。对于成人心脏检查，可以选择频率较低探头（2.5～3.5MHz），这种低频超声有着比较好的穿透力，有利于观察深部结构。

人们常用半值层（half-volue layer, HVL）来衡量声波衰减的程度。半值层是指超声衰减到原来能量的一半时传播的距离。不同的介质、不同的声波频率其半值层有很大的差异。表2－1列出了在实验条件下不同的声波频率在人体组织内的半值层。

表2－1 不同的声波频率在人体组织内的半值层

人体组织	声波频率（MHz）	半值层（cm）	人体组织	声波频率（MHz）	半值层（cm）
血浆	1.0	100	脑（固定标本）	0.87	2.5
血液	1.0	35	离体肝脏	1.0	2.4
脂肪	0.8	6.9	肾脏	2.4	1.3
腹壁	1.5	4.9	心肌	0.8	2.1
肌肉*	0.8	3.6	颅骨	0.8	0.23

*顺着肌纤维和垂直肌纤维扫查时其HVL可能有较大的差异。

假设我们以 1MHz 声波检查人体肝脏右叶，由于肝脏的半值层仅有 2.4cm，当声波进入到 12cm 的肝脏深部时，在 5 倍于半值层的深度其具有的声波能量可能是相当低的。其他器官的检查同样存在类似的情况。因此，在超声仪器上除了增益控制外还设置了灵敏度时间补偿（sensitivity-time compensation，STC）或称为深度增益补偿（depth gain compensation，DGC），用来弥补不同深度由于声波能量降低引起的回声过低的情况。

衰减是声波的重要特性。观察超声的衰减情况可以判断不同的器官和同一器官不同的病变。组织的密度越大，质点间的摩擦力越大，超声的衰减越严重。超声在通过诸如骨骼、人体内的结石等介质时，其深部常由于声波的严重衰减而形成一条相应的低回声带，称为声影伪像。在心脏的深部和某些病变或结构的后方出现回声增强现象，特别是在囊肿后出现的明显回声增强的现象也是声波的吸收和衰减特性的例子。因为与周围软组织相比，声束穿过液体过程中衰减较小，进入其后方组织中的超声能量相对增多，故其后方组织的回波信号强度要高于其周围软组织的回波信号强度。

（四）超声的频率特性

超声的频率特性，即超声的多普勒效应（Doppler effect），是超声的重要特性，尤其是在心脏超声检查中，超声的多普勒效应发挥了巨大的作用。多普勒效应是 1842 年由奥地利物理学家 Christian Johan Doppler 首先发现的。当时在观察天体运动时，人们发现星体会发生红色或蓝色的变化，进一步的研究表明这种变化是由于观察者看到的星体光波频率发生了改变之故。同样，当声源和声波接收器之间发生相对运动时，声源发出的声波频率和接收器接收的声波频率将出现变化。当接收器朝向声源运动时接收到的声波频率会增加，而接收器背向声源运动时接收到的声波频率会减低。这种物理学现象称为多普勒效应。声源发出声波的频率和接收器接收的声波频率之间的差值称为多普勒频移（Doppler frequency shift，f_D）。

五、超声的分辨能力

超声的分辨能力主要包括超声的显现力、纵向分辨力、横向分辨力和厚度分辨力等。

（一）显现力

超声显示最小界面直径的能力称为超声的显现力（discovery power）。

超声的显现力与波长有关。在理论上，超声可以探测到直径大于 1/2 波长的界面。频率越高，波长愈短，显现力越高。

（二）纵向分辨率

超声分辨其轴线上前后两个界面之间最小距离的能力称为超声的纵向分辨率（longitudinal resolution），又称为轴向分辨率。超声的纵向分辨率与脉冲持续时间（pulse duration）有关，当两个界面之间的距离大于脉冲宽度的 1/2 时，声波即可将其分别显示。现代超声仪器多选择声波的 2～3 个波长作为脉冲宽度，均具有良好的纵向分辨能力。进行超声检查时，在满足检查深度的条件下，应选择较高频率的探

头,可以获得更好的轴向分辨率。

(三) 横向分辨率

超声分辨声束轴线垂直面上两点间最小距离的能力称为超声的横向分辨率(transverse resolution),又称为侧向分辨率。超声的横向分辨率和声束直径有关。当两点间距离大于声束直径时,超声可将其分别显示。由于远场区声束扩散,横向分辨率会明显降低。与超声的纵向分辨率比较,超声的横向分辨率明显地影响着超声图像的质量。横向分辨率差者可将点状回声显示为线状回声,将小于声束直径的两点显示为一点,导致误诊或漏诊。使用高频率、聚焦声波时,可以获得较好的横向分辨率。

需要注意,在超声显像检查中还有一个与横向分辨率有关的问题。超声探头并排发出声束,进入介质遇到声学界面后发生反射,每一条声束线反射的声波以不同亮度的点显示出来。所有声束线上的回声共同组成反射回声图,即声像图。由此可见,超声检查获得的图像并不是人体某一部位的截面,而是一个与声束直径相近的断层上的叠加图像,这就是所谓的厚度分辨率,又称为空间分辨率,其实质就是横向分辨率的问题。声场的空间分布是三维的。只要是声场内的声学界面满足了可引起超声反射的条件就可以引起声波反射,将反射信息叠加,在显示屏上以断面的方式显示出来,这就造成了回声图像上的重叠,形成超声检查中的容积效应。这可解释为什么在一些体液或血液内会出现点状回声,以及在穿刺时在管腔外的针尖显示在管腔内的现象,此种现象又称为超声的部分容积效应。

(四) 速度分辨率

进行超声多普勒检查时,超声能够探查的血流速度和超声的脉冲重复频率(pulse repeated frequency,PRF)有关。脉冲重复频率是指超声脉冲群发射次数每秒。超声多普勒检查时探头的脉冲重复频率为 2～20kHz。在多普勒检查时,根据取样定理,脉冲重复频率必须大于多普勒频移的 2 倍才能准确地显示频移的方向和大小,即:$f_D < 1/2PRF$。如果多普勒频移超过这一极限,脉冲多普勒所检出的频率改变就会出现大小和方向的伪差,称为频率倒错或频率混叠(frequency aliasing)。表现为彩色多普勒超声现象检查时的色彩混叠、多普勒检查时的流速曲线图混叠。这一现象称为尼奎斯特频率极限(nyquist frequency limit)。如果 $PRF > f_D > (1/2)PRF$,流速曲线表现为正负双向的单次折叠,称为单纯性频率混叠;$f_D > (1/2)PRF$ 较多时,流速曲线可表现为正负方向上的多次混叠。利用连续多普勒检查可以检出由于血流速度过快、f_D过大引起的混叠。

(五) 改善超声分辨能力的技术措施

可以明确,超声频率愈高、波长愈短,近场距离就越长,声束扩散就越轻,其显现力,纵向分辨率、横向分辨率、空间分辨率就越好,显示的组织结构及其病变就愈清晰;但随着声波频率的提高,衰减程度也增加,透入深度随之降低。因此,应根据检查部位及深度的不同选择不同频率声波的探头(单频探头),或使探头改变工作频率(多频探头),或使用动态频率探头(宽频带探头),使声波既能达到要求的探测深度,又能获得理想的分辨能力。考虑到超声检查对分辨率和穿透深度的要求,成人心脏

超声检查常选择2.5～3.5MHz的探头，小儿心脏超声检查可使用5～7.5MHz的探头。

此外，人们还采用了许多技术来改变超声的分辨能力，通过预处理可以提高超声的聚焦能力，减少声束的扩散；使用复合成像技术可以提高超声对界面的显示能力；通过对图像的后处理可以增加图像的灰阶或增加某一范围的灰阶显示，突出边缘回声，增强内部回声，其他如空间时间平滑运算、插补技术、三维重建等。随着科学技术的发展，将会有更多的先进技术用于超声检查和诊断。

六、超声在人体器官中的回声特点

（一）超声的回声类型

超声在人体内的回声类型主要受限于人体的组织结构类型，其中的水、蛋白质和脂肪等是影响超声回声的主要物质。各种人体器官和病变的含水量不同，蛋白质和脂肪的含量不同，声衰减程度不同，超声的回声强度势必不同。含水量或含水比例越多的器官越有利于超声的传播和显示。根据人体器官的不同回声，可以将超声在人体器官内的回声简单地分为四种不同类型。

1. *无回声*　超声通过含有液性物质的区域，如充满血液的心腔和大血管腔时，以及病变状况下的脓液、囊肿液、浆膜腔积液，如心包腔积液时，由于这些区域均为液体，无声阻差异及界面，超声束通过时无反射产生，在显示器上没有回声显示，显示黑色区域。这种回声称为无回声（echoless），产生无回声的器官或病变称为无回声型器官或病变。

2. *低回声*　超声通过结构比较均匀的实质性器官时，如超声检查正常的心肌以及腹部大部分实质性器官，如肝、脾、肾实质等，或检查某些结构均匀的病变，如心房黏液瘤、心脏横纹肌瘤、血管内新鲜的血栓、早期的动脉粥样斑块等。因其内部声阻差异小，超声反射较少，在显示器上显示为细小均匀、中等或偏低的回声区域，这种回声称为低回声，产生低回声的器官或病变称为低回声（hypoechoic）型器官或病变。

3. *强回声*　超声通过结构复杂、致密的器官或结构时，如器官的被膜、心脏瓣膜、血管壁，肾窦内容物等，以及某些病变，如某些恶性肿瘤、肝硬化、畸胎瘤、陈旧的血栓、钙化的动脉粥样斑块等，声波可遇到较多而紊乱的界面，反射较多，在显示器上显示为较强的回声区域。这种回声称为强回声（strong echo），产生强回声的器官或病变称为强回声型器官或病变。

4. *全反射*　超声束通过软组织-气体形成的声学界面时，界面两侧组织的声阻差异可达3000多倍，声能几乎全被反射而不能透过界面进入下一组织内，如心壁与肺的界面等，在显示器上显示为很亮的区域，由于回声太强而致其深部结构无法显示，这种回声称为全反射，产生全反射的器官或病变称为全反射（perfect reflection）型器官或病变。

在超声检查中使用偶合剂，除了偶合探头与皮肤间的声阻差异和便于移动探头外，主要是为了排除探头和皮肤间的气体，以利于超声进入人体内。

（二）超声在人体器官中回声的一般规律

相比而言，较瘦的人比较胖的人容易检查，年龄小一些的人图像显示的比较清楚，含水量越多的器官越有利于超声检查。

人体不同组织、器官回声强度：颅骨>瓣膜>肌肉>肾窦>胰腺>肝脏>脾>肾皮质>血液>胆汁>尿液。尽管超声经过血液、胆汁、尿液时都没有回声显示，在显示器上均显示为黑色的区域，但是后方回声增强的现象以尿液最为明显，胆汁次之，而在血液的后方回声增强的现象最不明显。

七、超声临床应用发展趋势

超声诊断技术首先是对反射回声显示技术的发展。①反射回声的显示技术从一维向二维、三维发展，从静态显示向动态显示发展，从双稳态图像向灰阶、彩色图像发展，从单一的显示方式向多种方式发展。在图像显示技术改进的同时，图像的分辨能力不断提高，早期仪器使用的声波频率低，声聚焦技术比较差，脉冲宽度较长，纵向分辨率及横向分辨率很低；而现代的仪器则可根据不同的检查部位选择超声频率，20～40MHz 的超声已在血管内显像中得到了应用，不仅换能器直径很小，聚焦技术也使声束变得很窄，并缩短了脉冲时间。现代超声仪器的纵向分辨率及横向分辨率均达到了 1mm 或其以下。高质量和高分辨率的超声检查仪器相结合，已能检查出肝内 0.5cm 以上的占位性病变，对腹腔内实质器官及含液器官的检查可获得相当准确的诊断信息，在妇科和产科的应用解决了许多临床或其他检查难以解决的问题，在某些领域内超声检查并不逊于 CT，甚至在某些方面还优于 CT。②实时技术的应用，以往获得一幅图像需数秒或数十秒，只能静止地观察脏器的结构，而今，显示一幅图像仅需数微秒或数十微秒，可以使用高帧频进行组织多普勒显像。③新技术的应用，自超声检查开始应用以来，就伴随着不断的新技术的应用。多普勒血流和组织检查技术、经腔内超声检查技术、声学定量技术、彩色室壁运动分析技术、解剖 M 型超声技术、实时三维技术、心脏功能测定评价技术、谐波成像技术、心腔及心肌造影技术、弹性成像技术等。每一项新技术的应用，都会带来诊断方法及技术、诊断标准革命性的变化。

专科超声仪器的应用和介入性超声技术的应用扩大了超声的检查范围，提高了其应用价值。如食管、胃、肠道探头和阴道、尿道探头、血管内探头等以及穿刺探头、手术探头等。一机多用和各种专用仪器的问世将不断地提高诊断水平。此外，脉冲多普勒和多普勒彩色血流显像的应用，为观察某一部位的血流状况提供了有效的手段，可以代替大部分心导管检查，对小血管的血流状况，包括血流量、血流方向、血流速度等均可进行检测。可以肯定，随着科学技术的发展，仪器不断的改进，诊断技术的不断提高，其应用价值及范围还会不断的提高和拓宽，一些原来认为并不适应超声检查的部位或病变，可能成为其检查的适应证。

当然，超声也有目前一段时间内难以克服的局限性，首先，穿透力弱，对由骨骼包围的部位如颅脑及含气器官如肺等仍难以探测。其次，超声的某些物理特性会影响图像的质量。再者，超声所显示的回声仅和器官或病变的声学特性有关而与病理

性质无关。所以超声检查医师应结合其他影像学检查手段及临床、实验室检查资料等综合分析，以便为临床提供尽可能多的诊断信息。另外，实时显示和灵活的断面显示是超声检查的优势，但也影响了超声检查图像资料的临床医师共享性和重复性。超声检查的诊断形成于检查过程中，对检查者的操作、广泛的临床知识和综合分析能力依赖性很大。

八、超声的生物效应及应用的安全性

作为一种物理检查方法，超声检查会对人体产生一定的影响，引起人体细胞的功能或结构的变化，此即为超声生物效应（ultrasonic bio-effect）。

（一）超声生物效应的产生机制

超声生物效应的机制主要是热效应（thermal effect）、空化（cavitation）、机械效应（mechanical effect）。

1. 热效应　超声以纵波的方式通过引起组织介质的质点在声束轴线上的前后位移向前传播。传播过程中超声需要付出能量以克服质点的摩擦力，在此过程中部分声能被转换成热能，由此可能会对人体产生一定的影响。很明显，除了超声的因素外，致密的介质质点摩擦力大，声波阻力大，产生的热量也多；局部热的传播和血液灌流情况将影响热的散出。

实验表明，超声的热效应致组织内部温度上升 0.5℃时可引起组织细胞的有丝分裂受到抑制；升高 2.5℃时可导致动物胚胎流产、畸形。假设人体组织的密度与比热和蒸馏水相同，使用 1MHz、1W/cm^2 的声波照射 1min 可使组织的温度上升 0.7℃。因此，进行超声检查时要尽量缩短检查时间，不断地移动探头，以减少超声热效应的影响。

2. 空化　在超声传播过程中，组织内的质点产生高频的疏密变化和压力梯度的变化。这种变化可能引起组织内产生微小的气泡或与组织内业已存在的微小气泡产生变化，由此可能会对人体产生一定的影响。在形态学上可以表现为微气泡的形成、微气泡压力变化和微气泡的爆裂等不同的变化。由于这些微气泡的力学行为不同，超声的空化效应分为固定空化（stable cavitation）及瞬时空化（transient cavitation）两种。

介质中的微气泡随着超声的传播、组织内压力梯度的变化发生膨胀和压缩，气泡本身保持完整，称为固定空化。一般认为，固定空化不会对人体产生明显的影响，但微泡产生的辐射在实验条件下稳态腔化作用可以诱发生物学效应。

当介质中的微气泡在超声的传播过程中不能承受组织内压力梯度的变化而发生破裂时，会产生巨大的热量和压力。这种现象称为瞬时空化作用。介质中的空化作用依赖于组织中存有或随着承受的传播产生的微气泡。空化，尤其瞬时空化可能引起游离水的蒸发、自由基的产生等，对生物的遗传物质可能产生一定的影响。但研究者也在利用超声的瞬时空化诱导肿瘤细胞及肿瘤内血管内皮的损毁，可望成为肿瘤新的治疗手段。

3. 机械效应　超声由探头发出后在人体内传播。在传播过程中质点的位移、振

动速度、声压等力学参数也可能对生物体产生影响。例如，当声频为 1MHz、声能 $100W/cm^2$ 的平面波在人体内传播时，声场内质点位移为 0.18μm，振动速度为 120cm/s，在这种情况下也可能会对组织，尤其是大分子物质的空间构象产生一定的影响。

（二）超声生物效应的影响

1. *对生物大分子和细胞的效应* 超声对生物大分子的影响已被证实，可能通过超声引起大分子物质的空化和去极化作用引起。可能引起碱基、DNA 降解、酶被激活或失活等，可以引起分裂期细胞受损、胞膜的通透性异常、内质网、线粒体、溶酶体、微管和微丝的损伤等。

2. *对组织、器官和各系统的影响* 动物实验证明超声可以导致眼的损伤包括晶状体混浊、虹膜水肿、眼内压增高、玻璃体溶解、视网膜萎缩、视神经受损等；对肝脏的损伤包括肝脏细胞线粒体的损害、DNA 的减少、RNA 的增加、脂肪的降解、葡萄糖的损耗等；对肾脏的损害包括肾小球和肾小管的功能改变、出血、水肿和肾脏体积缩小等；对血细胞的影响包括红细胞和血小板形态改变、水肿和聚集，红细胞胞膜的通透性发生改变、表面抗原的丢失和氧合血红蛋白离解曲线的位移，白细胞则表现为吞噬细菌、溶解细菌和氧的利用能力下降。

在中枢神经系统，动物实验表明诊断级超声即可引起血-脑屏障的通透性增加；胚胎的神经组织和白质较成年动物的神经组织和灰质易于受损。高声强的超声可以引起神经系统传导速度和动作电位的变化。

与实验研究结果不同，诊断级超声由于超声强度较小，尚未发现可以引起不可逆的不良反应，流行病学调查也未发现导致胎儿生长迟缓、流产、胎儿畸形（骨、脑和心脏）和行为异常等。

（三）超声检查的安全性

超声检查的安全阈值剂量主要是指超声检查胚胎和胎儿的安全阈值剂量问题。由于超声应用广泛，尤其是在产科的广泛应用范围，一般认为，对于局部的超声检查，即使有少量的细胞、组织的损伤也不会对人体带来不利的影响，但唯一例外的是涉及人体的生殖细胞，或处于发育敏感时期的胚胎或胎儿，哪怕是损伤几个细胞也是难以接受的。因此，超声暴露安全阈值剂量标准的建立，尤其是对生殖细胞、对胚胎和胎儿的超声暴露安全阈值剂量标准的建立还有待于进一步研究。

正是基于此，人们提出了最小剂量原则作为超声检查的通用原则，就是在保证获取必要诊断信息的前提下，在超声检查中应尽量降低超声的能量输出，尽量缩短检查时间，把超声的影响降低到最低。只有在具有明确的医学指征条件下，才可进行妊娠期的超声检查，而以商业或教学为目的的胎儿超声成像检查应严加杜绝。

（宋树良）

第二节　超声诊断方法

一、B 型超声

B 型超声诊断法(brightness mode)是目前超声诊断的主要方法，也是其他超声检查方法的基础。正确理解灰阶超声检查的基础知识，对于正确解释正常声像图和病理性声像图有重要的意义。

(一) B 型超声工作原理

B 型超声诊断法以不同亮度的点状回声来反应界面回声强弱，并以图像显示出来，属亮度(brightness)调制型，简称为 B 型。所形成的图像称为声像图(sonogram)，反映了声场内器官断面回声情况。在 B 型超声检查中，探头内的振动源由单晶片或多个晶片组成的晶片组组成，可以顺序发出多条平行排列的声束；从不同界面上反射回来的不同强度的声波以不同亮度的点状回声在显示屏上以二维图像的方式显示，所以又称二维(two-dimension)或断面(section)超声显像及灰阶(gray scale)超声显像。由于在检查时显示的是检查时的器官的即时状态，故又称实时(real-time)超声显像。

1. *灰阶*　灰阶即灰色色调的数量级，表示图像上从最暗(无回声)到最亮的亮度等级。不同强度的回声在显示器上显示为不同的亮度。一般超声仪器的灰阶范围为 128(27)～256(28)级。考虑到人的眼睛能够分辨的灰阶范围在 16 个灰阶左右，仪器的最低灰阶在 16(24)级。采用较高的灰度级有利于图像的自动识别和计算机处理。超声仪器的灰度级由显示屏上的灰阶棒(gray scale bar)表示。

2. *超声的发射和接收*　超声的发射和接收都是通过超声探头的晶片根据压电效应的原理来实现的。但探头并不是以探头标定的频率发射连续的超声，而是以脉冲波的形式发射超声。每发射一束脉冲波所持续的时间称为脉冲持续时间(τ)，两次脉冲波之间间隔的时间称为脉冲间期(t)，脉冲持续时间与脉冲间期之和即为脉冲周期(T)，因此：

$$T=\tau+t$$

单位时间内发射脉冲波的次数称为脉冲重复频率(PRF)。它们之间存在如下关系：

$$PRF=\frac{1}{T}=\frac{1}{\tau\times t}$$

经胸成人心脏超声检查中使用探头频率多在 3.5～5MHz，并不意味着探头以 3.5～5MHz 的频率持续地发射超声，实际上探头是在按一定的时间间隔(脉冲间期，t)顺序地发射一组组短促的声波(脉冲持续时间，τ)，一般以 2 次或 3 次振动为一组。

也就是说，每一个脉冲波包含了2次或3次振动。换言之，每一个脉冲波包含了2个或3个波长，每一个脉冲周期包含了2个或3个超声的周期（见超声的基本物理量）。3.5MHz或5MHz的超声探头系指晶体振动的频率，应注意区分其与脉冲重复频率的不同。目前临床使用的超声探头多数可以同时发出不同频率的超声，或可以根据检查的不同需求发出不同频率的超声，前者称为宽频探头，后者称为变频探头。

在脉冲间期内超声探头的晶片停止发出超声，但随时准备接收发射声波后不同的时间间隔返回探头的超声。反射声波返回探头的时间不同提示声波来自不同距离的反射界面。脉冲间期（T）决定了超声可以到达的界面的最大距离（D）。

$$D=c\cdot T$$

其中：c 为声速，在人体软组织中，一般取 1540m/s（也有仪器取 1500m/s）为标准声速。

由于常规超声检查使用的是反射式超声，因此，超声检查能够探查的最大深度 D 是上述数值的1/2。即

$$D=\frac{c\cdot T}{2}$$

3. 灰阶超声图像的形成　组成超声探头的晶体按照一定的方式顺序地发射脉冲声波并传向体内，在脉冲间期内接受每一条声束在不同深度反射回来的不同强度的反射声波。因此，每一条声束线上都可以接收到包含了在特定深度内全部反射声波信号的强度和深度等信息。一般将每条声束线分为512个取样点，每个点都有对应的反射声波信号的幅度和深度等信息。经过超声仪处理后就形成探头扫查方向上的超声信息线。在一个探头平面上可能有128条或更多的超声信息线，包含了扫查组织相应平面内全部的反射声波信息。超声仪将所有声束线全部取样点反射声波的强度信息转换成对应的灰阶（亮度），并根据反射声波传回的时间声波确定发生反射的深度，经过进一步的图像优化处理后，如图像插补、对数压缩、区域平均等技术，在显示屏上显示出与检查部位一致的灰阶图像。通过对灰阶图像显示的回声信息的分析，可以评价显示区域人体器官的结构，判断是否发生病理改变或功能变化。

组成一幅灰阶图像的反射声波信息线的数量越多、密度越大，反射声波的信息量就越大，图像显示的就越清晰。同时，仪器需要处理的信息量也会大量增加，形成图像的时间也要增加。

4. 实时灰阶超声成像　灰阶超声成像在临床应用中使用实时成像。之所以被称为实时灰阶超声成像，是因为超声检查时形成一帧（f）图像的时间很短，基本可以显示体内器官检查时的状态。图像的帧频（FR）是指超声仪每秒显示的图像数，单位为（f/s）帧/秒。常规检查时一般仪器的显示帧频都在16f/s以上，尤其是检查心脏时帧频会更高。当帧频超过22f/s时即可超过人眼的分辨能力，使我们可以观察到正常活动的图像，达到真正实时的效果。

二维灰阶图像的帧频主要与扫描线数（N，即形成一幅图像所需的超声信息线数量）、组织中的声速（c）以及检查的最大深度（D_{max}）有关：

$$FR\leqslant\frac{c}{2ND_{max}}$$

提高帧频可以获得良好的实时效果，但由于图像的线密度就要降低，可以坚持的深度要减小。故在进行超声检查时要根据实际需要合理地调整帧频，以尽可能地获得高质量的超声图像。

（二）伪像的形成及识别

1. *多次反射*　声束垂直投照两个界面时会在两个界面之间发生多次反射，在显示屏上可见等距离的渐弱的多层回声，这种现象称为多层反射，又称混响（reverberation）。

在近探头区域，声束可在探头皮肤界面与体内某一界面之间来回反射，每反射一次，探头接收一部分声波，这样便在声像图上显示为多层回声。

多层回声在检查膀胱、胆囊及接近腹壁的囊性病变中最为明显。在某一器官内的多次反射，如子宫黏膜和宫内金属节育器之间的多次反射、含气组织与相邻软组织间的反射等，可形成声尾（acoustic tail），或称"彗星尾征"（comet tail sign）。这种现象又称为多次内部混响或振铃效应（ringing effect），扫查时通过加压、侧动探头及多断面检查等可将其与正常结构及病变分辨出来。

2. *部分容积效应*　由于声束有一定的宽度，超声显像所显示的图像并不是脏器的断面，而是与声束直径一致的组织厚度回声信息的叠加，由此引起的回声图像中的一些现象称为部分容积效应（partial volume effect），又称切片厚度伪像。这种现象造成了有一定距离的两个结构在图像中显示为一个结构，或较小的异常通道不能显示，胆囊及膀胱内假性泥沙状回声的形成及二尖瓣等厚度判断的失误等。多个断面的重复检查可部分地消除这种伪像。

3. *旁瓣效应*　在声束的远场区，声束开始发散，但在扩散角内声能的分布并不是均匀的，在主声束（主瓣）旁还有许多旁瓣。旁瓣在体内传播时也有反射发生并被探头接收。由于旁瓣声能较主瓣声能要小得多，故多被主瓣回声掩盖而不显示。在某些情况下，如在液性暗区内，旁瓣效应（side-lobe effect）则可明显地显示出来。

4. *增强效应*　当声束通过一低衰减系数的介质时，在介质的深部组织内所具有的声能较同一深度其他部位所具有的声能要高得多，在声像图上显示为较强的回声，这种现象称为增强效应（enhance effect）。正常情况下在胆囊、膀胱后方可有明显的增强效应；病理情况下囊肿及积液的深部回声也可见明显的增强效应。这种现象也常被描述为透声良好。

5. *侧缘声影*　当声束照射到一界面且入射角达到或超过全反射临界角时，声束不能透过界面进入到下一介质中去，且由于入射角过大，反射声能不能被探头接收，使界面回声失落（消失），其深部可显示为低回声带。这种现象称为侧缘声影（edge shadow），又称侧壁效应。可见于与声束平行的球形病灶的侧缘，即与声束平行的病灶侧缘切线位置上。在胆囊的两侧缘、囊肿的两侧缘均可显示侧缘声影。

6. *声影*　在声衰减系数很大的介质深部，由于声束不能穿过或穿过很少，使其后方声能消失或很小，显示为强回声后方的低回声带，称为声影（acoustic shadow）。如在结石、钙化及骨骼深部的声影。在某些肿瘤深部也可见到这种现象，常被描述为透声差。

7. 声速失真 在断面显像中，某一部分声束通过一段高声速的介质（如骨骼）较通过低声速的介质（如软组织），到达某一深度时要提前，反射声波也提前由探头接收，而超声显像仪均是以 1500m/s 的设置速度处理图像的，对这种现象的发生无法辨认，使通过高声速介质的深部结构提前显示，造成图像的失真。如垂直于肋骨检查肝脏时常使肋骨深部的肝被膜向前膨出。这种现象即为声速失真。在这种情况下，不要误认为脏器的表面不光滑。

8. 镜面伪像 在声束投射到一强烈的界面（即界面两侧的声阻差异很大）时，在界面的两侧会发现有一相同的结构，呈镜面样，这种现象称镜面（mirror）伪像。其产生原因是由于声束投射到界面以后部分声能被反射到此结构上，此结构又将声波按原路反射，经界面后又反射回探头并被接收，这样在界面的另一侧便形成了这种结构的伪像。当我们将声束垂直照射这一结构或使声束垂直于界面时，便可消除这一伪像。

二、M 型超声诊断法

以单声束探查器官，获得的回声信息按时间顺序由左向右展开显示，形成时间位置曲线，垂直方向即纵轴上代表界面的空间位置，反映了回声界面距探头的距离，横轴代表时间，这种方法称为 M 型超声（motion mode）诊断法。由于 M 型超声诊断法主要用于心脏检查，故称为 M 型超声心动图。自 B 型诊断法应用以来，单纯的 M 型超声诊断法已为 B/M 型超声诊断法代替，即在断面图像上选择 M 型超声取样线，大大地简化了操作方法，但 M 型超声诊断法在对心脏活动的观察中及心脏病的分析诊断上具有重要的价值。

三、多普勒诊断法

多普勒（Doppler）诊断法近年来发展很快，在临床上其作用愈来愈重要，尤其是多普勒彩色血流显像（Doppler color flow imaging，DCFI）的临床应用，为观察心血管内部的血流状态提供了直观的方法。因此，多普勒检查被誉为非侵入性心血管造影。多普勒诊断法用于心脏检查时称为多普勒超声心动图法（Doppler echocardiography）。

（一）工作原理

多普勒效应（Doppler effect）是自然界中普遍存在的一种效应。利用超声的多普勒效应诊断人体疾病的方法称为多普勒诊断法。

人们在生活中可以觉察到，同样的声音，当逐渐靠近时，声调由低变高，即由粗变尖；反之则由高变低，即由尖变粗，这就是多普勒效应的简单例子。

当声源以固定的频率（f_0）发生声波时，如果接收器静止不动，即接收器运动速度 $v=0$，或接收器和声源之间无相对运动，如垂直于声轴的运动，接收器接收到声波的频率（f）就是声源发出的频率，即

$$f_0=f$$

如果 $v\neq 0$，且朝向声源运动，接收器每秒除了接收到 f_0 个振动外，还由于

$$f=f_0+\frac{v}{\lambda}$$

接收器向前移动了 v 的距离，因此还要多接收 v/λ 个振动。因此，接收器实际接收到的频率是

因为：

$$\lambda=\frac{C}{f}$$

$$f=f_0+\frac{v}{\frac{C}{f}}=f_0+\frac{vf_0}{C}$$

所以

$$f=f_0-\frac{vf_0}{C}$$

如果 $v\neq0$，且背离声源运动，则接收器接收到的声波频率要较声源发出的声波频率小。

接收器接收到的声波频率 f 与声源发出声波 f_0 的频率之间增加或减少了 $\frac{v}{\frac{C}{f}}$ 个振动，以 f_D 表示，即

$$f_D=\pm\frac{vf_0}{C}$$

这称为多普勒频移(Doppler shift)。

即：当声源与接收器发生相对运动时，接收器接收到的声波频率与声源发出声会发生变化，其间的差值即为多普勒频移。

如果接收器运动方向与声束方向存在夹角 θ，则接收器相对声源运动的速度要小于接收器实际运动的速度，为接收器实际运动速度 v 在声束方向上的投影 $v\times\cos\theta$：

$$f_D=\pm\frac{v\cos\theta f_0}{C}$$

式中："±"表示接收器运动的方向，"+"表示接收器朝向声源运动，"−"表示接收器背离声源运动。在临床应用中，声束探测的目标是界面，是界面相对声源运动，声波反射回来后被接收器接收，往返两次，故发生的多普勒频移是单程情况的两倍，

$$f_D=\pm\frac{2v\cos\theta f_0}{C}$$

所以当知道 f_D 时，就可以知道产生该 f_D 界面运动的速度 v 的大小，即

$$v=\frac{f_D C}{2\cos\theta f_0}$$

式中："+"、"−"意义同上。

（二）多普勒效应与血流运动

在人体血管内，多普勒效应的产生主要来自红细胞。红细胞为扁平的圆盘状，中心厚度较薄，为(1.0±0.8)μm，边缘稍厚，为(2.4±0.1)μm，直径(8.5±0.4)μm。

如果声波频率是2.5MHz，则波长是0.6mm，是红细胞直径的75倍多，故红细胞是很好的散射源。部分散射即后向散射(backscattering)被探头接收，产生多普勒效应。一般认为，红细胞的移动速度与血流速度是一致的，但血管内截面上的血流速度并不是一致的，中心部位血流速度最快，越靠近管壁血流速度越慢。另外，血管壁，尤其是动脉血管壁，随着心脏的活动也在发生运动，心脏的收缩和舒张及人体的其他生理活动等都使血流除流动外，还有一个整体的运动，后者又可导致声束与血流方向的夹角发生变化，这些运动产生的多普勒频移甚低，可用滤波器滤除。心脏的血流更为复杂。因此，探头最后接收到的多普勒频移是所有这些效应的总和，用滤波器可选出所需的不同对象。

此外，血细胞比容、取样容积(sample volume)的大小对多普勒频移都产生影响。人体血管内血流速度一般每秒为数十厘米，最高达数米，使用的超声频率一般为0.5～5MHz，所产生的频移从数百赫到数千赫，这样频率的声波经仪器放大后送到扬声器，产生人耳可以听到的多普勒血流声，或经仪器将多普勒信号处理后以流速曲线或色彩的方式显示在屏幕上。

(三) 多普勒诊断仪器类型

1. 连续性多普勒诊断仪　探头连续地发出声波并在介质中传播时，遇到活动的界面即有多普勒频移的产生，反射回来的信号由另一接收器接收后送回主机分析、显示，这种仪器称为连续波多普勒(continuous wave Doppler；CW)诊断仪。其优点是速度分辨率强，可以检测速度很高的血流。但该仪器对整个声束经过的所有活动界面的多普勒信号不分部位、不分方向地接收下来，无法对某一界面的多普勒信号进行单独的分析，因而无法获得心脏及体内某一血管内的多普勒频移状况。临床上仅用于浅表血管的检查、胎盘定位、胎心监护等，使用方式有监听式和示波式。

2. 脉冲多普勒诊断仪　同超声显像仪一样，脉冲波多普勒(pulse wave Doppler；PW)诊断仪发射的是脉冲波，在单位时间内发射的脉冲个数称为脉冲的重复频率(PRF)。根据不同的需要选用不同的脉冲重复频率。为改善超声的纵向分辨率，现代脉冲多普勒诊断仪发射脉冲声波的宽度多为8～12λ，以探头频率2.5MHz、PRF4000Hz计算，每个脉冲持续时间3.2～4.8μs，而脉冲占的总时间为3.2～4.8ms，其余时间内探头不发射声波，处于接收声波状态。接收器接收来自人体内各个界面的反射信号，并进行快速傅立叶转换(fast Fourier transform；FFT)处理。在临床工作中，医师们感兴趣的是人体内某一部位的血流状况，如二尖瓣口、动脉导管两端等。为达到这一目的，人们只要控制接收器接收声波与声源脉冲波发射之间的时间即可获得距探头某一深度的回声信息。这就是现代人们应用的脉冲式测距选通多普勒(range-gate pulsed Doppler)技术。通过调整电子开关控制接收回声的时间，只在需要的时间(t)内返回的声波探头才接收，其余的回声信息去除掉，这样探头便接收到了与时间相对应深度($t \times C$=距离)的血流信息。

对一个患者而言，不同的结构距体表距离不同，不同的患者同一种结构距体表距离也不一样，这就需要将接收声波的时间根据需要进行调节，这个要求是通过取样区域即取样容积深度的调节来实现的。脉冲多普勒的最大取样深度D_{max}与脉冲

发射间隔时间 ti 有关：

$$D_{max}=ti \cdot C$$

如果脉冲持续时间不计，则：

$$ti=1/PRF$$

因此：

$$D_{max}=C/PRF$$

由于使用的是反射式探头，故实际取样深度是 $D_{max}/2$，故：

$$D_{max}=C/2PRF$$

通常取样容积在声场内占有一定的体积，其在声轴方向上的维度为长度，垂直于声束、平行于声场的维度为宽度，垂直于声场、声束的维度为厚度。取样容积宽度和厚度与声束直径有关，在声像图上不能显示，因此取样容积现多称为取样门长度。取样门长度与脉冲持续时间有关，在断面超声图像上可以看得到并且可以调整。当脉冲持续时间为 1.2μs，则取样门长度约为 1.85mm。不同的检查目的，取样门长度不同。为了观察心脏有无血液的分流并对分流部位进行准确定位，取样门长度小些好。为了获得某一血管内及心脏内一瓣口的血流信息，取样门长度大些好。为此，设置不同的脉冲持续时间可获得不同长度的取样门。

3. 多普勒彩色血流显像　脉冲多普勒获得的是一维声束上超声多普勒血流信息，尽管脉冲多普勒显示了取样容积内的血流变化，如果要了解某一区域的血流分布详细信息，则需要逐点测量，把来自每一点的多普勒频移情况全部记录下来，最后得到一个大致的血流分布信息。将多普勒频移的大小及界面移动的方向由流速曲线显示改变成为以不同的色彩及色彩的亮度表示，并叠加在与其相应的解剖断面图上，形成了多普勒彩色血流显像。

当探头发射的脉冲超声进入人体后产生一系列回声信号，由探头接收传给仪器，其中振幅(强度)信号经检波后输入数字扫描转换器，经灰阶编码后在显示屏上显示为断面图像。频率信号输入正交电路检波器，与来自探头的两个具有 90°相位差的脉冲信号分别相乘后分别输入距离选通电路，经快速傅里叶转换分析后进入数字扫描转换器，以流速曲线的方式显示在显示屏上，和自相关处理电路，计算出速度方向、速度方差和平均速度，输入数字扫描转换器和彩色编码器，以不同的色彩显示上述血流信息。通常以红色代表朝向探头的血流，蓝色代表背离探头的血流，绿色代表湍流。速度快的色彩鲜亮，速度慢的色彩暗淡。经过上述处理后，形成灰阶声像图上叠加的彩色血流图像，成为既能观察解剖部位和腔室形态大小，又能观察其内血流活动状态的多普勒彩色血流显像。

(四) 多普勒频移的显示方式

1. 音频输出　超声仪器发出数百万赫的声波，由人体内血流产生的频移为数百赫至数千赫。这样的频率正落在声波的范围内，被仪器处理放大后经扬声器输出，产生能够听到的音频信号。音调的高低、强弱反映频移的大小和幅度。高音调尖锐的声音表示高速的血流；低音调沉闷的声音表示低速的血流；嘈杂、粗糙的声音表示流速不均和湍流。由于其记录及分析困难，音频输出仅作为一个辅助的方法应用。

2. 流速曲线显示　在流速曲线显示中，纵轴代表频移的大小，横轴代表时间，随时间的延续，流速曲线从左向右依次显示。同时，横轴又是零位线或称基线的标志。

（1）流速曲线出现的时间　借助于心电图或M型超声心动图，观察不同流速曲线出现的时间，相对于心动周期中的时相，以了解血流动力学变化，判明血流性质，鉴别正常血流和异常血流。

（2）流速曲线方向　流速曲线以基线为中心向上、下显示，向上者为正，表示频移值是增加的，血流朝向探头；向下者为负，表示频移值是降低的，血流背离探头；无流速曲线产生，说明局部无界面活动或活动方向与声束垂直。

（3）流速曲线幅度　表示血流速度的快慢。流速曲线峰值或某一点距基线越远，则表示速度越快；距离基线越近，速度越慢。

（4）流速曲线形态　随着血流速度和方向的改变，流速曲线形态也在变化。如正常二尖瓣口血流于收缩期基本静止，舒张早期心室快速充盈形成较高的流速曲线，而舒张晚期由于心房收缩血流再次流向左心室形成较低的流速曲线，两者呈双峰样。其他的血流图形有三角形、抛物线状等。由此了解血管内血流速度变化的情况。

（5）流速曲线宽度　即流速曲线在垂直方向上的宽度。反映了取样容积内红细胞活动速度的分布情况，层流者取样容积内红细胞向同一方向流动，速度基本一致，离散幅度很小，随着心脏的搏动，产生很窄的流速曲线；而血流紊乱时，取样容积内红细胞运动速度相差甚远，离散幅度很大，产生很宽的流速曲线。由于紊乱的血流，红细胞移动速度及方向不一，在流速曲线之间的基线上下亦充填有杂乱的图形，即所谓“实填”的流速曲线图。借此，可以推断该处有紊乱的血流存在。

3. 色彩显示　色彩显示即彩色多普勒血流显像。以色彩显示多普勒频移的情况，和显示解剖结构的灰阶图像重叠，可以实时而又直观地判断出血流的方向、快慢、流经范围及有无异常。

（1）部位　首先清晰地显示不同解剖结构的断面图像，然后启动彩色显示装置，观察各部位的血流情况。探头放置的部位应尽量靠近检测中心，减少血流与声束的夹角。注意多切面全面地观察血流变化，以准确地了解血流状况。

（2）时相　单纯多普勒彩色血流显像很难准确地选择心动周期的某一时相。现代多普勒显像仪都有和心电图或M型超声心动图同步显示的功能。当图像冻结后，心电图或M型超声心动图终点的位置即是多普勒彩色血流显像成像的心动周期时相。尤其是在图像回放时，借此了解心动周期中任一时相上的心腔内血流状况。

（3）色彩　多普勒彩色血流显像是以色彩表示多普勒频移值的。一般以红色表示朝向探头的血流，即当频移值是增大值时以红色显示；以蓝色表示背向探头的血流，即当频移值是减小值时以蓝色表示。如有涡流形成，则形成五彩镶嵌的特殊图像。借此来观察心脏某一平面的血流状况。

（4）辉度　即色彩的鲜艳程度。色彩鲜亮者血流速度快，暗淡者血流速度慢。但如果血流速度过快，频移值超过了脉冲重复频率的1/2时则出现色彩混叠现象，当提高脉冲重复频率时混叠现象可以消失或减弱，借此和涡流产生的五彩镶嵌图像

区别。

(5) 范围　多普勒彩色血流显像的一个重要特点是能够观察血流的范围，即起、止点和宽度等，据此可以对许多病变的程度进行估计。

(五) 超声多普勒超声心动图检查的注意事项

1. 检查部位及时相　为获得最大的多普勒频移，应尽量使声束与血流方向夹角减小。在不同的部位、不同的时相，由于血流的方向不同可获得不同的血流频移图，即流速曲线。同一个部位、同一时相，如果移动探头改变声束的方向，所获得的流速曲线也不同。只有与时相、部位特征相符时采集到的血流流速曲线才有意义。

在实际操作中，可能有一些因素会影响切面和取样部位的选择，使流速曲线发生变化。

首先是切面的改变。在心脏较大时常发生位置的改变，此时，应注意调整扫查方向及检查部位，直到显示满意的流速曲线为止。二是时相的变化，在病理情况下，同一种疾病，其血流流速曲线的出现和消失的时间可以不同，如果其他指标明确，其对临床意义的影响并不大。三是流速曲线特征不同。流速曲线的变化随着血流动力学而改变，如早期的室间隔缺损是左向右分流，而晚期则可以出现右向左的分流；先天性二尖瓣狭窄和二尖瓣关闭不全的血流常是偏心的，由此显示的流速曲线也会有较大的变化。四是取样门的影响。人的心脏内血流状况较人们估计的要复杂得多，心壁的收缩活动、瓣膜的启闭等都会影响流速曲线的显示，取样门愈大，受到的影响愈大。在常规检查中，杂乱的血流及心壁运动可以产生 1kHz 的频移，在诊断疾病时要排除由此造成的影响。

2. 检查仪器的选择

(1) 入射声波的频率　考虑到组织的声衰减和红细胞散射的要求，理论和实验都表明获得最佳多普勒信息的频率

$$f = 30\text{MHz}/D_{max}$$

注：D_{max}为最大取样深度。

如二尖瓣在心脏超声检查中距前胸壁的距离多在 7cm 以内，故二尖瓣血流的心前区检查最佳发射声波频率为 4.29MHz。在其他切面检查时，二尖瓣的深度也多在 10cm 以内，故心脏的多普勒检查可选择 2.5～3.0MHz 的入射声波。

(2) 取样门的选择　要了解某一段血管内血流状况时，取样容积可大一些，以获得血管内综合的血流信息。当需要对一分流进行精确的定位时，取样容积应小一些。高频率、聚焦声波直径小取样容积小；反之则大。所以根据不同的检查部位和目的选用不同的探头，如浅表血管检查，最好选择 5MHz 以上频率的探头；深部血管及心脏的检查最好选择 3MHz 的探头，以减少由于取样容积所造成的某些假象。

(3) 取样深度的选择　$D_{max} = C/2PRF$。

取样深度与脉冲重复频率(PRF)有关，要获得较深部的血流，就要降低 PRF，但当探测的血流速度太快，多普勒频移值超过了 PRF/2 时，超过的频移值将要在相反的方向出现，如正向的血流超过的频移值会在基线的下方出现，造成“混叠”现象，给临床诊断及血流定量带来了一定的困难。

能显示的最大频移值即奈奎斯特极限频率(Nyquist frequency limit)。f_{Dmax}表示

$$f_{Dmax}=PRF/2=C/4D_{max}$$

所以一般将 D_{max} 选择稍大于取样深度即可。

(4) 连续多普勒的选择　连续多普勒记录到的流速曲线是声通道上多普勒变化的混合信息,当检查一个声束通道上认为最快的界面多普勒流速曲线时,可以使用连续多普勒解决高速血流的定量分析问题,因为此时需要的是最大的血流速度、血流量,流速曲线上低速的信息则无任何意义。

(5) 多普勒彩色血流显像　在需要全面地了解心脏或某一血管内血流状况时可以选择多普勒彩色血流显像。其优点是全面地在二维图像上观察血流情况,形象直观,一目了然,漏误较小。但要获得定量的资料,仍需要脉冲多普勒及连续多普勒检查。

(宋树良)

第三章 心血管解剖与生理学基础

第一节　心脏组织的解剖学基础

心脏是中空的肌性器官，是心血管系统的动力泵。形似倒置的、前后稍扁的圆锥体，周围裹以心包，斜位于胸腔中纵隔内。心脏的大小因个体的性别、年龄、身高、体重和体力活动等因素不同而有差异，其大小约与本人的拳头大小相当。

一、心脏解剖位置、外形和毗邻

心脏约2/3位于正中矢状面的左侧，1/3位于正中矢状面的右侧，由于心略向左旋转，使右半心脏位于心的右前部，左半心脏位于左后部。前方对向胸骨体和第2～6肋软骨；后方平对第5～8胸椎；两侧与胸膜腔和肺相邻；上方连出入心的大血管；下方邻膈。心的长轴自右肩斜向左肋下区，与身体正中线构成45°角。心脏底部被出入心的大血管根部和心包返折缘所固定，心室部分则较活动。

心脏的外形可分为一尖、一底、两面、三缘，表面尚有4条沟。

（一）心尖

朝向左前下方，由左心室尖形成，圆钝、游离，其与左胸前壁接近，在左侧第5肋间隙中线内侧1～2cm处可触到心尖搏动。

（二）心底

朝右后上方，由左右心房构成，上、下腔静脉分别从上、下注入右心房；左、右肺静脉分别从两侧注入左心房。心底后面膈心包后壁与食管、迷走神经和胸主动脉等相邻。

（三）胸肋面

分为前面和下面：

1. *前面*　朝向前上方，大部分由右心房和右心室构成，一小部分由左心耳和左心室构成。该面大部分膈心包被胸膜和肺遮盖；小部分膈心包与胸骨体下部和左侧第4～6肋软骨邻近，故在左侧第4肋间隙旁胸骨左侧缘处进行心内注射，一般不会伤及胸膜和肺。胸肋面上部可见起于右心室的肺动脉干行向左上方，起于左心室的升主动脉在肺动脉干后方向右上方走行。

2. *下面* 几呈水平位，朝向下方并略朝向后，膈心包与膈毗邻，大部分由左心室，小部分由右心室构成。

（四）心脏三缘

1. *下缘（锐缘）* 介于膈面与胸肋面之间，近水平位，由右心室和心尖构成。

2. *左缘（钝缘）* 居胸肋面与肺面之间，绝大部分由左心室构成，仅上方一小部分由左心耳参与，形态圆钝。

3. *右缘* 不明显，由右心房构成。

（五）心脏表面

4 条沟可作为 4 个心腔的表面分界。

1. *冠状沟（房室沟）* 是心房和心室在心表面的分界线，其间有冠状动脉干走行，呈额状位，近似环形。

2. *室间沟* 分为前、后室间沟两条，是左、右心室在心表面的分界，分别在心室的胸肋面和膈面。前后室间沟在心尖右侧的会合处稍凹陷，称心尖切迹。

3. *房间沟* 是左、右心房在心表面的分界。后房室沟、后室间沟与冠状沟的相交处称房室交点，是心表面的一个重要标志。此处是左、右心房和左、右心室在心后面相互接近处，其深面有重要的血管和神经等结构。

二、心腔的形态结构

心腔可分为左、右心房和左、右心室四个腔，同侧的心房与心室均借房室口相通（图 3-1，见插页）。

（一）右心房

右心房位于心右上方，壁薄、腔大，有 3 个入口：①上腔静脉口：开口于腔静脉窦上部，在上腔静脉与右心耳交界处，收集上半身的静脉血；②下腔静脉口：开口于腔静脉窦的下部，收集下半身静脉血；③冠状窦口：位于下腔静脉口与右房室口之间，收集心的静脉血；④在右心内部房室间有房室口，右心房血入右心室内。

右心房外部以界沟为界，腔面以界嵴为界，分为固有心房和腔静脉窦，界沟指心表面上下腔静脉前缘间的浅沟，上下纵行于右心房表面；界嵴指界沟内部相应的一条纵行的隆起。右心房可分为前、后两部，前部为固有心房，在界嵴的前方，内面有平行排列的梳状肌；右心耳位于固有心房前上部上腔静脉根部锥体形的肌性小囊，内有梳状肌；后部为腔静脉窦，位于右心房的后部，内侧壁光滑，位于房间隔下部的一个卵圆形凹陷处为卵圆窝，是胎儿时期卵圆孔闭锁后形成的遗迹，此部是房间隔缺损的好发部位，同时也是经右心房穿刺进入左心房的理想部位，卵圆窝缘是指卵圆窝前上缘明显的隆起部分，主动脉隆凸是心导管术中的手术标志。

（二）右心室

右心室接受来自右心房的静脉血，有一个入口（右房室口），一个出口（肺动脉口），在右房室口和肺动脉口之间有弓形肌性隆起称室上嵴，以室上嵴为界，分为右心室流入道（窦部）和右心室流出道（漏斗部）。

右心室流入道，又称固有心腔，从右房室口延伸至右心室尖。室壁内侧粗糙，有

许多纵横交错不规则的肌性隆起称肉柱，故腔面凹凸不平。基部附着于室壁，尖端突入心室腔的锥体形肌隆起，称乳头肌，分前、后、隔侧三群。前乳头肌根部一条肌束横过室腔至室间隔的下部，称为隔缘肉柱（又称节制索），内有心传导系的右束支通过，隔缘肉柱形成右心室流入道的下界，有防止心室过度扩张的功能。在右心室手术时，要防止损伤隔缘肉柱，以免发生右束支传导阻滞。

右心室流入道的入口为右房室口，呈卵圆形，其周围有致密结缔组织构成的三尖瓣环绕周围。

右心室流出道又称动脉圆锥，锥体形腔隙，位于右心室前上方，内侧壁光滑无肉柱。右心室流出道上端借肺动脉口通肺动脉干。肺动脉口周缘有 3 个彼此相连的半月形纤维为肺动脉环，环上附有 3 个半月形的肺动脉瓣。

（三）左心房

左心房位于右心房的左后方，构成心底大部分，可分为前部的左心耳和后部的左心房窦（又称固有心房）。左心耳较右心耳狭长，壁厚，突向右侧，内侧壁有梳状肌。左心房窦腔面光滑，其后壁两侧有 4 个入口（4 个肺静脉开口），一个出口（左房室口），血液通过左房室口流入左心室。

（四）左心室

左心室壁厚度是右心室的 3 倍，左心室前壁介于前室间沟、左房室沟和左冠状动脉旋支是左缘支。三者之间的区域内血管较少，是左心室手术的入口部位。左心室肉柱较右心室细小，心壁肌肉最薄处为心尖处。有一个入口（左房室口），一个出口（主动脉口）。

左心室以二尖瓣前瓣为界分为流入道（又称左心室窦部）和流出道（又称主动脉前庭、主动脉圆锥或主动脉下窦）。流入道内侧壁粗糙，流出道内侧壁光滑，开口于主动脉口。

（五）心脏瓣膜

1. 三尖瓣（右房室瓣）　基部附着于右房室口周缘的三尖瓣环上，瓣膜游离缘垂入室腔。瓣膜的瓣叶分为三尖，按其位置分别称为前尖、后尖和隔侧尖。相邻瓣膜之间的瓣膜组织称为连合，连合处有腱附着，瓣膜粘连多发生在连合处，造成房室口狭窄。腱索位于瓣膜的边缘，纤细的、白色的结缔组织索，连接于乳头肌。三尖瓣环、瓣尖、腱索和乳头肌在结构和功能上是一个整体，称为三尖瓣复合体，它们共同保证血液的单向流动，其中任何一个结构损伤，将会导致血液反流。

2. 二尖瓣　基部附着于左房室口周缘的二尖瓣环上，瓣膜游离缘垂入室腔。分为前尖和后尖，外形呈半月形。腱索位于瓣膜的边缘，纤细的、白色的结缔组织索，连接于乳头肌。二尖瓣环、瓣尖、腱索和乳头肌在结构和功能上是一个整体，称为二尖瓣复合体，它们共同保证血液的单向流动，其中任何一个结构损伤，将会导致血液反流。

三尖瓣和二尖瓣的功能状态：血液从心房流向心室时，三尖瓣和二尖瓣开启；血液从心室流向动脉时，三尖瓣和二尖瓣关闭。

3. 肺动脉瓣　附着于肺动脉口周缘肺动脉环上，3 个半月形瓣膜的游离缘朝向肺动脉干方向，肺动脉瓣中点的增厚部分称为半月瓣小结。

4. 主动脉瓣　附着于左房室口的右前方主动脉口周缘的纤维环上，有 3 个半月形瓣膜。每个瓣膜相对的主动脉壁向外膨出，半月瓣与主动脉管壁之间的袋状间隙称为主动脉窦。

通常根据有无冠状动脉开口，将主动脉瓣及其相应的窦命名为右冠状动脉半月瓣及右冠状动脉窦，有右冠状动脉开口；左冠状动脉半月瓣及左冠状动脉窦，有左冠状动脉开口；无冠状动脉半月瓣及无冠状动脉窦。

主动脉瓣和肺动脉瓣的功能：在心室射血时开放，在心室充血时关闭。

第二节　心脏的构造

一、心纤维性支架

心纤维性支架（心骨骼）由致密结缔组织构成。坚韧而富有弹性，是心肌纤维和心瓣膜的附着处，在心肌运动中起支持和稳定作用。人的心纤维性支架随年龄的增长可发生不同程度的钙化，甚至骨化。

纤维性支架包括：四个瓣纤维环（二尖瓣环、三尖瓣环、主动脉瓣环和肺动脉瓣环）、左纤维三角（位于主动脉瓣环与二尖瓣环之间）、右纤维三角（位于二尖瓣环、三尖瓣环和主动脉瓣环之间）、圆锥韧带、室间隔膜部和瓣膜间隔等。

二、心壁

心壁很厚，从内向外依次为心内膜、心肌层和心外膜三层组成。

（一）心内膜

由内皮、内皮下层和心内膜下层组成，其内皮与大血管内皮相连续，表面光滑，利于血液流动；内皮下层较薄，由细密结缔组织构成，内含有少量平滑肌；心内膜下层为疏松结缔组织，内含小血管和神经。在心室，心内膜下层中分布有心脏传导系统的分支：浦肯野纤维。

（二）心肌层

主要由心肌纤维构成，心肌层在心房较薄，心室较厚，左心室最厚。心肌纤维呈螺旋状排列，大致排列为：内纵行、中环行和外斜行三层，心肌纤维多集合成束，肌束间有少量的结缔组织和丰富的毛细血管。在心房肌和心室肌之间，致密结缔组织构成坚实的支架结构，称心骨骼，其包括室间隔膜部、纤维三角和纤维环。心房肌和心室肌分别附着于心骨骼，两部分心肌不连续。

（三）心外膜

即心包膜的脏层，为浆膜，其表面为间皮，间皮下面为疏松结缔组织。心外膜中含有血管、神经，并常有脂肪组织。心包脏层和壁层之间为心包腔，内有少量浆液，

可减少摩擦，利于心脏搏动。患心包炎时，两层可发生粘连，以致心脏搏动受限制。

（四）心瓣膜

在心脏的房室口和动脉口处分别有房室瓣、主动脉瓣和肺动脉瓣，统称为心瓣膜，是心内膜突向心腔形成的薄片状结构，与心骨骼（skeleton of heart）的纤维环连接。心瓣膜表面为内皮，内部为致密结缔组织，基部含平滑肌纤维和弹性纤维。

心瓣膜的功能阻止心房和心室舒张时血液逆流，疾病侵犯瓣膜时，其内胶原纤维增生，致使瓣膜变硬或变形，有时还可造成瓣膜的粘连，使瓣膜不能正常的关闭和开放，影响血液循环。

三、心间隔

心间隔把心脏分为容纳动脉血的左半心和容纳静脉血的右半心，它们之间互不相通。

（一）房间隔

位于左右心房之间，由两层心内膜中间夹心房肌纤维和结缔组织构成。其薄弱处为卵圆窝。

（二）室间隔

位于左右心室之间，可分为两部分。上部称为膜部，为结缔组织结构；下部称为肌部，主要由心肌纤维构成。

（三）房室隔

位于右心房与左心室之间，为房间隔和室间隔的过渡、重叠区域。

四、心脏传导系统

由特殊分化的心肌纤维构成，包括：窦房结、房室结、房室束及其各级分支，其功能是发生电冲动并传导到心脏各部，使心房肌和心室肌按照一定的程序和节律舒缩。

1. *窦房结*　窦房结又称起搏细胞，位于上腔静脉与右心房交界处的界沟上 1/3 的心外膜下。

2. *结间束*　结间束位于窦房结与房室结之间，分为前、中和后结间束三条。

3. *房室结*　房室结位于房间隔下部（冠状窦口的稍上方）心内膜下层。

4. *房室束*　房室束向前下行于室间隔膜部的前下部心内膜下层，在室间隔肌部上缘分为左右束支。

5. *右束支*　沿室间隔右侧缘下行到达隔缘肉柱进入前组乳头肌底部，后延续为浦肯野纤维。

6. *左束支*　走行于室间隔左侧心内膜下，通常分为两支，后延续为浦肯野纤维。

7. *浦肯野纤维*　浦肯野纤维（Purkinje fibers）组成房室束及其分支，位于心室的心内膜下层，末端与心肌相连。浦肯野纤维将冲动快速传递到心室各处，导致所有心室肌纤维同步舒缩。

五、心脏血管

心的血液供应来自左右冠状动脉，回流的静脉血绝大部分经冠状窦汇入右心房，一部

分直接流入右心房，极少部分流入左心房和左、右心室。心本身的循环称为冠状循环。

（一）冠状动脉

1. *左冠状动脉* 左冠状动脉起自左冠状动脉窦，在肺动脉干与左心耳之间，走行于冠状沟，然后分为前室间支和旋支。前室间支沿前室间沟下行，在心下缘处进入后室间沟与后室间支吻合；旋支沿左侧冠状沟绕至左心室后方，沿途发出分支至左心房和左心室（主要在侧壁）。约有10%的人旋支可到达房室交界，并发出房室结动脉。有40%的人，其窦房结动脉来自旋支。

2. *右冠状动脉* 右冠状动脉起自主动脉的右冠状动脉窦，行于右心耳与肺动脉干之间，再沿冠状沟右行至心脏后面房室交点，分为两终支：一支沿后室间沟下行，在心尖附近与前室间支吻合，称为后室间支。一支沿心下缘左行，称为右缘支。分布于右心室和右心房，室间隔的后1/3、左心室后壁、窦房结和房室结。

（二）心脏静脉

心脏的静脉血液有三种途径回流。

1. *冠状窦及其属支* 冠状窦收集全部心肌静脉血将其导入右心房，冠状窦位于心膈面，左心房与左心室之间的冠状沟内，从左心房斜静脉与心大静脉汇合处作为其起点，最终注入右心房的冠状窦口，其内有一个半月形的瓣膜。冠状窦起始部的壁较薄，而大部分冠状窦壁比一般静脉壁厚，其表面由左、右心房来的薄层肌束覆盖，有类似瓣膜的作用。当心房收缩时，肌束的收缩能阻止血液流入右心房；当心舒张时，可使血液流入右心房。冠状窦的主要属支有：①心大静脉：在前室间沟，伴左冠状动脉前室间支上行，斜向左上进入冠状沟，绕心左缘至心膈面，于左心房斜静脉注入处移行为冠状窦。心大静脉借其属支收纳左心室前面，右心室前壁的小部分，心左缘、左心房前外侧壁、室间隔前部、左心耳及大动脉根部的静脉血。②心中静脉：起于心尖部，伴右冠状动脉的后室间支上行，注入冠状窦的末端。收纳左右心室后壁、室间隔后部、心尖部和部分心室前壁的静脉血。③心小静脉：起于锐缘，接受锐缘及部分右心室前、后壁的静脉血，在冠状沟内，伴右冠状动脉向左注入冠状窦右端或心中静脉。

2. *心前静脉* 起于右心室前壁，可分1～4支，向上注入右心房。

3. *心最小静脉* 自心壁肌层的毛细血管丛开始，可直接注入心房或心室，主要注入心房。

第三节 心脏与血管系统的细胞

一、心肌细胞的基本结构与超微结构

心壁主要由心肌构成，光镜下，心肌细胞（又称心肌纤维）呈短圆柱状，有分支并互相连接成网。胞核呈卵圆形，位居细胞中央，多为单核，少数有双核，细胞之间连接处染色较

深，称闰盘。心肌纤维可见明暗相间的周期性横纹，但不如骨骼肌明显。核周围的胞质内可见脂褐素，随年龄增长而增多。一般认为，心肌细胞无再生能力，损伤的心肌纤维由瘢痕组织代替。心肌纤维超微结构特点(图 3－2，见插页)：①胞内含粗细不等、界限不分明的肌原纤维，由粗肌丝和细肌丝构成，两种肌丝规则的空间布局互相穿插平行排列构成明带和暗带，在明带中央有一条深色的 Z 线。肌原纤维间有极为丰富的线粒体，为心肌纤维提供能量。②在肌原纤维的 Z 线处肌膜向肌质内凹陷形成的横小管，较骨骼肌横小管粗。③肌质网为心肌纤维内特化的滑面内质网，位于横小管之间，其中部纵行环绕一段肌原纤维，称纵小管；其两端扩大呈扁囊，称终池。每条横小管与终池接触部位将兴奋从肌膜传递到肌质网膜。肌质网膜上有钙泵和钙通道。心肌纤维的纵行小管稀疏，终池少而小，可见横小管与一侧的终池紧贴形成二联体。因此，心肌纤维的贮钙能力低，收缩前尚须从胞外摄取 Ca^{2+}。④闰盘的横向部分位于 Z 线水平，有中间连接和桥粒，使心肌纤维间的连接牢固；在闰盘的纵向部分存在缝隙连接，便于细胞间化学信息的交流和电冲动的传导，分别使心房肌和心室肌整体收缩和舒张同步化(图 3－3，见插页)。

心房肌纤维较心室肌纤维短而细，电镜下，部分心房肌纤维含电子密度较大的分泌颗粒，称心房特殊颗粒。颗粒内含心房钠尿肽，简称心钠素，有很强的利尿、排尿、扩张血管和降血压作用。

近年来研究证明，心肌还能分泌其他多种生物活性物质，如脑钠素、抗心律失常肽和内源性洋地黄素。心肌细胞还具有合成肾素和血管紧张素的能力，对促进心肌细胞生长、增强心肌收缩力等有重要作用。

二、心脏传导系统特殊心肌细胞

（一）起搏细胞

组成窦房结和房室结。细胞较小，呈梭形或多边形，包埋在较致密的结缔组织中，胞质内细胞器较少，有少量肌丝和吞饮小泡，但含糖原较多。起搏细胞是心肌兴奋的起搏点。

（二）移行细胞

主要位于窦房结和房室结周边及房室束，起传导冲动的作用，细胞结构介于起搏细胞和普通心肌纤维之间，细胞呈细长形，较普通心肌纤维细而短，胞质内肌丝较起搏细胞多，肌质网较发达。

（三）浦肯野纤维

又称束细胞，组成房室束及其分支，浦肯野纤维较心肌纤维短而宽，细胞中央有一个或两个核，胞质中有丰富的线粒体和糖原，肌丝较少，位于细胞周边，细胞间有丰富闰盘。浦肯野纤维穿入心室肌层与普通心肌纤维闰盘连接，将冲动快速传递到心室各处，导致所有心室肌纤维同步舒缩。

三、血管主要细胞

（一）内皮细胞

内皮是衬贴于心血管腔面的一层单层扁平上皮，内皮细胞大多呈梭形，核突出，

其长轴与血液方向一致，为血液的流动提供了一个光滑的平面。在动脉分支处血液形成漩涡，内皮细胞可变成圆形，细胞上常见虫蚀样缺损，并可见片状脱落。电镜观察，可见内皮细胞腔面有稀疏而大小不等的胞质突起，表面覆有细胞衣，相邻细胞间有紧密连接和缝隙连接。内皮细胞胞核居中、淡染，以常染色质为主，核仁大而明显。内皮细胞的胞质内有发达的高尔基复合体、粗面内质网、滑面内质网以及丰富的质膜小泡，胞质内还可见成束的微丝和一种外包单位膜的杆状细胞器，称 Weibel-Palade 小体(W-P 小体)。

1. 胞质突起　内皮细胞游离面伸出的胞质突起形态多样，有微绒毛状、片状、瓣状或圆柱状等，突起中可见质膜小泡。这些胞质突起扩大了细胞的表面积，有助于内皮细胞的吸收作用及物质转运作用。同时，还对血液的流体力学产生影响，血流较快的大血管的胞质突起使近腔面的血流形成涡流，减缓血流速度，有利于物质交换。

2. 质膜小泡　又称吞饮小泡，是由细胞游离面或基底膜细胞胞质凹陷，然后与胞膜脱离形成。胞质小泡可互相连通，形成穿过内皮的暂时性管道，称其为穿内皮性小管。质膜小泡具有向血管内、外输送物质的作用。质膜小泡还可能作为膜储备。

3. W-P 小体　又称细管小体，是内皮细胞特有的细胞器，外包单位膜，内含数条平行细管，包埋于中等电子密度的基质中。其功能可能是一种合成和储存与凝血有关的因子Ⅷ相关抗原(factor Ⅷ related antigen，FⅧ RAg)的结构。当血管内皮损伤时，FⅧ RAg 能使血小板附着在内皮下的胶原纤维上面，在内皮的损伤处形成血小板血栓，防止血液外流。

4. 其他　内皮细胞中的微丝具有收缩功能。5-羟色胺、组胺和缓激肽可刺激内皮细胞内的微丝收缩，改变细胞间隙的宽度和细胞连接的紧密程度，影响和调节血管的通透性。

内皮细胞除了作为血液和组织之间物质转运的屏障外，还能合成和分泌多种生物活性物质，如血管内皮细胞生长因子(VEGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子(BFGF)、胰岛素样生长因子Ⅰ(IGF-Ⅰ)、一氧化氮(NO)、前列环素(PGI_2)和内皮缩血管肽(ET)等，在维持正常的心血管功能方面具有重要的作用。内皮细胞表面有血管紧张素转换酶，能使血浆中的血管紧张素Ⅰ转变为血管紧张素Ⅱ，使血管收缩。内皮细胞损伤脱落及生长快慢等的变化，与血流的速度、毛细血管的通透性、心血管疾病及癌的生长等均有密切关系。

（二）血管平滑肌细胞

平滑肌细胞又称平滑肌纤维，呈长梭形，并常有分支。血管平滑肌纤维较细，细胞中央有一个杆状或椭圆形的核，常呈扭曲状，平滑肌细胞内无肌原纤维，无横纹。超微结构显示：可见肌膜下有大量电子密度高的结构，称密斑，肌质中含有大量电子密度高的结构称密体，肌质中还可见大量的由结蛋白构成的中间丝。中间丝连接密斑和密体，形成梭形的细胞骨架，肌质内含有粗肌丝和细肌丝，其比例为 1∶12，若干条粗、细肌丝聚集形成肌丝单位，又称收缩单位，肌质内含有少量的内质网，细胞收缩时需从细胞外摄取 Ca^{2+}，肌纤维间有中间连接和缝隙连接。肌纤维与内皮细胞之间形成肌内皮连接，平滑肌可借此连接与内皮细胞或血液进行化学信息交流。血管

平滑肌细胞在动脉发育中可产生胶原纤维、弹性纤维和基质。在病理状况下，动脉中膜的平滑肌可移入内膜增生并产生结缔组织，使内膜增厚，是动脉硬化发生的重要病理过程。血管平滑肌细胞还具有分泌肾素和血管紧张素原的能力，与内皮细胞表面的血管紧张素转换酶共同构成肾外的血管肾素和血管紧张素系统。

（任明姬）

第四节　心脏生理学基础

心脏是一个主要由心肌纤维组成的空腔器官，其每个腔的入口或出口处具有瓣膜结构，它是人体血液循环的动力装置。心脏在每个心动周期中射血一次，收缩期将血液射入动脉，舒张期将静脉血抽吸、充盈心脏。心脏的机械工作性质类似水泵，故将心脏视为具有泵血功能的肌性器官。心脏通过其自动节律性舒缩活动，使心瓣膜产生相应的开启和关闭，推动血液沿单一方向进行循环流动。

一、心肌收缩与舒张特性

（一）心肌收缩特性

心肌收缩性（cardiac contractility）是指不依赖心脏负荷的、心肌本身产生的收缩性能，是指心肌收缩蛋白等成分本身所处的功能状态。心肌收缩性是与收缩蛋白的生化反应和能量释放速度密切相关的一种内在性质，它反映了心肌纤维缩短的程度或产生张力的大小，且以心肌纤维缩短的速度或张力发展的速度为测量指标。心肌收缩性又称为心肌变力状态（inotropic state），它与前、后负荷无关。

心肌的收缩物质是组成粗、细肌丝的心肌蛋白。粗肌丝的主要成分是肌球蛋白（myosin），其分子质量约 500ku，全长 150nm（1500Å）。一端为杆状的尾部，另一端为粗大的头部（S1），两者之间是能弯曲的颈部（S2）。头部又分成两片，是 ATP 酶的活动中心，它在肌动蛋白和肌球蛋白之间的搭桥和粗细肌丝之间的滑行中起着重要作用。细肌丝的主要成分是肌动蛋白（actin），分子质量 47ku，分子呈球状，串联而成双链螺旋状的细肌丝纤维。在双链间的沟槽内，杆状的原肌球蛋白（tropomyosin）和肌动蛋白卷曲在一起，每距 40nm（400Å）处还有一个肌钙蛋白（troponin）分子。原肌球蛋白和肌钙蛋白是调节蛋白，本身不起收缩作用，但能调节肌动蛋白与肌球蛋白的联结，而使心肌纤维发生收缩和舒张。肌钙蛋白（cardiac troponin，cTn）是由三种不同基因的亚基组成，包括了肌钙蛋白 T（cTnT）、肌钙蛋白 I（cTn I）和肌钙蛋白 C（TnC），在心肌兴奋-收缩偶联中起重要作用。

心肌收缩性受到心肌 Ca^{2+} 代谢转运、心脏能量代谢、胞外基质中的基质金属蛋白酶的影响，Ca^{2+} 有助于调节活化横桥数和肌球蛋白的 ATP 酶活性；粗肌丝上的横

桥，只有与细肌丝的肌纤蛋白结合形成横桥联接并活化，才能导致肌丝滑行并产生收缩力。凡能增加胞质 Ca^{2+} 浓度、肌钙蛋白 Ca^{2+} 亲和力的因素，均可增加活化横桥的比例，导致收缩能力的增强。若 Ca^{2+} 代谢转运障碍、能量代谢障碍、基质金属蛋白酶增加均易促使心力衰竭发生。

临床使用的左心室泵血功能的指标（如心排血量等）均受前后负荷的影响，不能直接反映心肌的收缩性。生理学测试离体心肌的长度-张力曲线，或根据在体心肌的心室压力-容积曲线的移位可以了解心肌收缩性。可靠的心肌生理学指标有离体心肌的张力变化速率（Dt/dt）和心肌长度变化速率（Dl/dt）；对心导管测得的在体心脏等容室内压变化速率（dp/dt）、心室容积变化速率（dv/dt）等，不过须通过心导管测量。目前可以利用连续波多普勒测量二尖瓣反流速度曲线加速段最大上升速率，无创伤性地测得的 dp/dt 与心导管测量的左心室压力最大上升速率相关性较好。

（二）心肌舒张特性

左心室舒张功能包括了心室的主动松弛和舒张充盈。舒张功能受损时心肌细胞内钙转运异常导致胞质舒张期钙浓度的增加，钙离子平衡异常导致舒张期 Ca^{2+} 超载降低了主动松弛，使心室僵硬度增高。心肌细胞的骨架蛋白如微管、中间肌丝、微肌丝等的异常改变是影响舒张功能的重要因素，舒张功能异常时，同型肌联蛋白（titin）亚型（N_2B）显性表达明显增加；超声可以测及左心室舒张功能异常原因之一就是心肌黏弹性的改变，心肌细胞内的肌联蛋白、微管和胞外胶原纤维均会影响心肌黏弹性。胞外基质（胶原纤维、基底膜蛋白、蛋白多糖等）的增多也可使心肌黏弹性降低。心肌的松弛（舒缓、弛缓）是一个耗能的过程，心肌松弛时，Ca^{2+} 被摄入肌质网、ATP 和受体蛋白被磷酸化，当心肌出现缺血缺氧、能量代谢障碍使心肌松弛过程发生障碍。另外，肾素-血管紧张素系统，交感神经系统等神经体液因子也与心肌舒张功能改变。心内膜下间质纤维化、内膜下心肌缺血而心外膜下间质、心肌正常，则可能是左心室舒张性心力衰竭患者保持正常射血分数的物质基础。斑点成像等新技术有利于检测分层心肌的应变与应变率，检出心内膜下心肌的收缩功能异常。间质纤维化导致心肌纵向的、径向的应变能力降低，心脏收缩功能减退。此外，心脏的前负荷、后负荷及心包、心房等因素也可能限制或减少心室的充盈，引起舒张期末左心室内压升高。

二、心搏出量与心排血量

每搏量、心排血量、射血分数等均属评估心脏泵血功能的指标：

每搏量（SV）（单位：ml）＝舒张期末容积（EDV）－收缩期末容积（ESV）

射血分数（EF）（单位：%）＝每搏量（SV）/左心室舒张期末容积（EDV）×100%

心排血量（CO）（单位：L/min）＝每搏量（SV）×心率

每搏量为左心室每一次心搏射出的血液量，心排血量为左心室每分钟排出的血液总量，正常为 3.4～5.5L/min。心排血量是搏出量与心率的乘积，心率增快，心排血量增加，但这有一定的限度。心排血量与机体的代谢水平相适应，并随性别、年龄和各种生理情况不同而有差异。射血分数为每搏量与左心室舒张期末容积的比值，

是目前心血管临床常用的左心室功能观察指标之一。多数文献与专业书认为，左心室整体收缩功能异常时，射血分数＜50％。左心室泵血是由左心室前负荷、后负荷、心肌收缩力及心率共同作用下所产生的，故左心室的整体收缩功能参数反映其左心室的心泵功能状态。

三、心脏瓣膜的作用

人类的心脏有四组瓣膜，为薄而坚韧的片状组织结构，它们分别是两组半月瓣（主动脉瓣、肺动脉瓣）、两组房室瓣（二尖瓣、三尖瓣）。瓣膜起着单向阀门的作用，使心脏的血流只能向一个方向流动，还具有防止血液倒流的作用。瓣膜随着心脏节律性的收缩与舒张活动，进行开放和关闭，达到前向泵血的功能。

（陈 明 郑东燕）

第五节 正常心内压与心内血液循环

心血管系统具有四种主要功能，对人体具有十分重要的作用，包括：①输送氧气和营养物质到身体各部位的组织细胞；②从全身各部位组织细胞运走二氧化碳及其他代谢废物；③在身体各部位之间运输激素等各种重要物质，调节身体各部位的结构和功能。对维持机体的结构和功能，维持身体内环境稳定，具有重要意义。

一、主动脉压与肺动脉压

血压是指血管内的血液对于单位面积血管壁的侧压力，亦即压强。由于长期以来人们用水银检压计来测量血压，因此习惯上用水银柱的高度即毫米汞柱（mmHg）来表示血压数值。1mmHg＝0.133kPa。

（一）动脉血压的形成

动脉血压是指动脉血管内血液对管壁的压强。循环系统内足够的血液充盈和心脏射血是形成动脉血压的两个基本因素。形成动脉血压的另一因素是外周阻力。循环系统的外周阻力主要指小动脉和微动脉对血流的阻力。心室肌收缩时所释放的能量可分为两部分，一部分用于推动血液流动，是血液的动能。另一部分形成对血管壁的侧压，并使血管壁扩张，这部分是势能，即压强能。假如不存在外周阻力，心室收缩的能量可全部表现为血流的动能，因而不会再增高对血管壁的侧压。在心脏舒张期，大动脉发生弹性回缩，又将一部分势能转变为推动血液的动能，使血液在血管中继续向前流动。由于心脏射血是间断性的，因此在心动周期中动脉血压发生周期性的变化。

（二）主动脉血压的正常值

左心室收缩时主动脉压急剧升高，在收缩期的中期达到最高值，这时的动脉血压值称为收缩压。心室舒张时，主动脉压下降，在舒张期末动脉血压的最低值称为舒张压收缩压和舒张压的差值称为脉搏压，简称脉压。一个心动周期中每一瞬间动脉血压的平均值，称为平均动脉压。因为在大动脉中血压降落很小，故通常将在上臂测得的肱动脉血压代表主动脉压。我国健康青年人在安静状态时的收缩压为100～120mmHg，舒张压为60～80mmHg，脉压为30～40mmHg。

（三）肺动脉血压的正常值

血流导向气囊导管能迅速地进行各种血流动力学监测。由静脉插入经上腔或下腔静脉，通过右心房、右心室、肺动脉主干和左或右肺动脉分支，直至肺小动脉。在肺动脉主干测得的压力称为肺动脉压（PAP）。PAP是反映左心前负荷与右心后负荷的指标。肺循环毛细血管压大致在右心室压和左心房压数值的中点。由于肺循环血管对血流的阻力小，所以，虽然右心室的排血量每分和左心室排血量每分相等，但肺动脉压远较主动脉压力低。正常成人肺动脉收缩压为18～30mmHg，平均压10～20mmHg，舒张压6～12mmHg。

（四）影响动脉血压的因素

动脉血压的数值主要取决于心排血量和外周阻力。因此，凡是能影响心排血量和外周阻力的各种因素，都能影响动脉血压。循环系统内血液充盈的程度，也能影响动脉血压。

1. *心脏每搏量*　如果每搏量增大，心脏收缩期射入主动脉的血量增多，心脏收缩期中主动脉和大动脉内增加的血量变多，管壁所受的张力也更大，故收缩期动脉血压的升高更加明显。由于动脉血压升高，血流速度就加快，如果外周血管阻力和心率的变化不大，则大动脉内增多的血量仍可在心脏舒张期流至外周。到舒张期末，大动脉内存留的血量和每搏量与之前相比，增加并不多。因此，当每搏量增加而外周血管阻力和心率变化不大时，动脉血压的升高主要表现为收缩压的升高，舒张压可能升高不多，故脉压增大。反之，当每搏量减少时，则主要使收缩压降低，脉压减小。可见在一般情况下，收缩压的高低主要反映心脏每搏量的多少。

2. *心率*　如果心率加快，而每搏量和外周阻力都不变，则由于心脏舒张期缩短，在心脏舒张期内流至外周的血液就减少，故心脏舒张期末主动脉内存留的血量增多，舒张期血压就升高。由于动脉血压升高可使血流速度加快，因此在心脏收缩期内可有较多的血液流至外周。收缩压的升高不如舒张压的升高显著，脉压比心率增加前减小。相反，心率减慢时舒张压降低的幅度比收缩压降低的幅度大，故脉压增大。

3. *外周阻力*　如果心排血量不变而外周阻力增大，则心脏舒张期内血液向外周流动的速度减慢，心脏舒张期末存留在主动脉中的血量增多，故舒张压升高。在心脏收缩期，由于动脉血压升高使血流速度加快，因此收缩压的升高不如舒张压的升高明显，脉压也就相应减小。反之，当外周血管阻力减小时，舒张压的降低比收缩压的降低明显，故脉压增大。所以在一般情况下，舒张压的高低主要反映外周血管阻力的大小。

4. 循环血量和血管系统容量的比例　循环血量和血管系统容量相适应，才能使血管系统足够地充盈，产生一定的体循环平均充盈压。在正常情况下，循环血量和血管容量是相适应的，血管系统充盈程度的变化不大。失血后，循环血量减少，此时如果血管系统的容量改变不大，则体循环平均充盈压必然降低，使动脉血压降低。在另一些情况下，如果循环血量不变而血管系统容量增大，也会造成动脉血压下降。

二、心动周期

心脏收缩和舒张有规律地交替进行，称为心动周期。心房与心室每收缩和舒张一次，即构成心脏的一个机械活动周期，称为心动周期。心房与心室的心动周期均包括收缩期和舒张期。由于心室在心脏泵血活动中起主要作用，故通常的心动周期是指心室的活动周期而言，习惯上以心室舒缩的起止作为心动周期的标志，把心室的收缩期叫做心动周期的收缩期，心室的舒张期叫做心动周期的舒张期。正常心脏的活动由一连串的心动周期组合而成，因此心动周期可以作为分析心脏机械活动的基本单元。

心动周期持续的时间与心跳频率有关，以成年人心率平均 75 次/min 为例，一个心动周期持续时间平均为 0.8s。若心率增快，心动周期持续时间缩短，收缩期和舒张期均相应缩短，随着心率的增快，舒张期缩短的比例也增大。因此，心率增快时，心肌工作的时间相对延长，休息时间相对缩短，对心脏的持久活动产生不利影响。

在一个心动周期中，一方面，心房和心室各自按一定的时程进行舒张与收缩相交替的活动，而心房和心室两者的活动又依一定的次序先后进行，左右两侧心房或两侧心室的活动几乎是同步的；另一方面，无论心房或心室，收缩期均短于舒张期。根据心动周期各时相心室内压、心室容积、血流与瓣膜活动的变化特点，如以心室的舒缩活动为中心，整个心动周期可分为 7 个时相：

（一）等容收缩期

相当于心电图 R 波顶峰时心室开始收缩。心室肌强有力的收缩使心室内压急剧升高，当超过心房内压时，左右心室内血液即分别推动左右房室瓣使其关闭。由于乳头肌与腱索拉紧房室瓣，阻止其向上翻入心房，加上房室交界处环行肌收缩，缩小房室交界处的口径，两者都可避免心室血液倒流入心房。这时室内压急剧上升，但在未超过主动脉压（舒张期末约为 80mmHg）和肺动脉压（舒张期末为 8～10mmHg）时，半月瓣仍处于关闭状态。在这段极短时间内（在人体为 0.06～0.08s），房室瓣与半月瓣均关闭，心尖到基底部的长度减小，心室变得较圆，心室肌张力增高，而心室容积不变，故称等容收缩期。

（二）快速射血期

心室肌继续收缩，张力增高，心室内压急剧上升，很快超过主动脉压和肺动脉压，两侧半月瓣被冲开，血液射入主动脉和肺动脉并很快达到最大速率。快速射血期末心室压力达到顶峰（左心室 120～130mmHg，右心室 24～25mmHg）。此期约占收缩期的 1/3 时间，而射出的血量却占每搏量的 80%～85%。

（三）缓慢射血期

此期中，心室收缩力和室内压开始减小，射血速度减慢。此时心室内压略低于主动脉内压（相差几毫米汞柱），但因心室收缩的总能量（压力能量加动能）仍然高于主动脉中的总能量水平，血液得以继续从心室射出，历时平均 0.14s，然后进入心室舒张期。

（四）等容舒张期

心室开始舒张，射血停止，心室内压急速下降。左心室压原已略低于主动脉压，而右心室压迅速降到低于肺动脉压，两侧半月瓣迅速关闭。此时心室内压仍然高于心房内压，房室瓣仍然关闭。当心室内压继续下降到低于心房内压时房室瓣才开放。从半月瓣关闭到房室瓣开放这段时间内，心室内压迅速下降，而心室容积基本保持不变，称为等容舒张期，历时为 0.06～0.08s。

（五）快速充盈期

房室瓣开放后心室容积迅速扩大，这时心室内压更低于心房内压，积聚在心房和大静脉内血液迅速冲进心室，历时约为 0.11s。心室内血液约有 2/3 是在这段时间获得充盈的。

（六）缓慢充盈期

随着心室血液的快速充盈，静脉内血液经心房回流入心室的速度逐渐减慢，房-室间压差减小，而心室容积进一步增大。这一段时间称为缓慢充盈期，历时约为 0.19s。接着心房开始收缩。

（七）心房收缩期

在心室舒张期末，心房开始收缩，心房内压升高将残留的血液射入心室，使心室充盈度进一步提高，心室压力也出现一个小的升高。继而心房舒张使房内压降低，这有助于房室瓣的关闭，故在心室收缩前房室瓣已有关闭的趋势，历时约为 0.1s。至下一次等容收缩开始时，即完成一个心动周期。

由此可见，心室收缩产生强大的心室内压，是心脏向动脉射血的主要动力。心室舒张早期室内压的降低是心室血液充盈的主要原因。如心室停搏或发生纤维性颤动，将使血液循环停止而导致机体死亡，而如心房发生纤维性颤动，这时心房虽不能正常收缩，心室的充盈尚不致受到严重影响。当心率增快至 180 次/min 以上时，由于舒张期过分缩短，心室充盈不足，将导致心排血量下降而出现心力衰竭。平时两侧心室内的压力变动相似，但因右心室壁较薄，其平均内压仅为左心室的 1/7～1/5。

心室每次射血并不会将血液完全排空，约占舒张期末容积 40%的血量仍存留在心室内。心脏每搏量与舒张期末容积之比，称为射血分数，对于射血分数的正常值范围，各种文献的争议较多，目前依然把射血分数大于 50%视为正常。当心脏收缩力增强时，射血分数增大，而留在心室内的血量减少。在心室做最大力量的射血后，尚存留于心室内的血量，称为残余血量。发生心力衰竭时，残余血量可大于每搏量数倍之多。

心脏的收缩和舒张是为了维持血液循环，也就是说，心室一方面将心室里的血

液射入大动脉血管中，同时又将血管中的血液由血管抽吸回心室（心室充盈）。因此，在心室收缩时会出现射血期，因其射血速度是先快后慢，故又分成快速射血期和减慢射血期。同理，在心室舒张时会出现充盈期，因其充盈速度是先快后慢，故又分成快速充盈期和缓慢充盈期，在此时还出现了心房的收缩（即心房收缩期）。在心室射血和充盈血流转换的过程中存在一段过渡时期，在此阶段心室既不射血也不充盈，此时心室内的血液量基本无变化，即心室的容积基本不变，故此时根据心室的舒缩状态不一样，将它们又分别命名为等容舒张期和等容收缩期。

（刘盛林）

三、正常心内压

（一）左心室压与右心室压

整体心脏的前负荷由心室舒张期末容积和压力所决定。正常情况下，心室舒张期末容积的增大是静脉回心血量增加的结果。容积增大，对心室壁作用力也增大，即心室前负荷增大。当心肌内在特性（收缩能力或变力性）和主动脉压保持恒定的条件下，心室舒张期末容积增大，则心室收缩期室内压最大值随之上升，导致射血能力提高，心排血量增加。心室肌的这一特性使心室在一定范围内可以随着回流量的增加而增加排血量，因而有适应意义。

左心室收缩压的正常值为 90～140mmHg，舒张末压为 3～12mmHg，平均舒张压为 0～10mmHg。

右心室收缩压的正常值为 18～30mmHg，舒张末压为 2～8mmHg，平均舒张压为 0～5mmHg。

（二）左心房压与右心房压

右心的泵血过程、机制和左心相同，故以左心房为例。心房压力曲线有三个正波：即 a，c，v 波。心房收缩时，房内压力升高形成 a 波。一般情况下，右心房内压力可升高到 4～6mmHg，而左心房内压力可升高到 6～7mmHg。当心室开始收缩时，心室内的血液向上推顶已关闭的房室瓣，使之凸入心房，导致房内压略有升高而形成 c 波。v 波起始于心室收缩期末，由于在心室收缩期房室瓣关闭，而血液从静脉继续回流入心房，使心房内血量增加，房内压持续升高，形成 v 波。心室舒张期房室瓣开放，血液迅速由心房进入心室，心房内压很快下降，形成 v 波的降支。心房的压力波可沿着静脉管壁传到大静脉，用脉搏描记仪可在颈外静脉记录到每个心动周期中的 a，c，v 波。具有一定临床应用价值。

左心房压正常值平均为 4～8mmHg，右心房压正常值为 0～10mmHg。用超声诊断计算跨瓣压差时，一般按 10mmHg 计算。

四、心内血液循环

（一）左心血液循环

左心血液循环又称体循环（systemic circulation）或大循环，体循环是高压力、高

阻力系统，其主动脉内压力高出肺动脉 5 倍以上。左心室搏出的血液经主动脉及其分支流到全身毛细血管（肺泡毛细血管除外），进行物质交换后，再经各级静脉汇入上、下腔静脉及冠状窦流回右心房。血液沿上述路径循环称体循环。左心室的血液来自于肺部，是含氧量较多的、鲜红的动脉血。在全身毛细血管处进行气体交换后，动脉血就变成含二氧化碳较多的暗红的静脉血。因此，体循环的动脉血管中流动的是动脉血，静脉血管中流动的是静脉血。

（二）右心血液循环

右心血液循环又称肺循环（pulmonary circulation）或小循环，肺循环是低压力、低阻力系统，血管的总截面积大，并有高度的舒张能力，几乎不受神经系统调节的影响。体循环回右心房的血液从右心室射出进入肺动脉，经过肺动脉及肺动脉在肺内的各级分支，流至肺泡周围的毛细血管网，在此进行气体交换，使静脉血变成含氧丰富的动脉血，经肺内各级肺静脉属支，再经肺静脉注入左心房。血液沿上述路径循环称肺循环。肺循环的功能是使血液在流经肺泡时进行气体交换。因此，肺循环的动脉血管中流动的是静脉血，而其静脉血管中流动的是动脉血。

（三）肺循环的生理特点

右心室的排血量每分和左心室的基本相同。肺动脉及其分支都较粗短，管壁较主动脉及其分支薄。肺循环的全部血管都在胸腔内，而胸腔内的压力低于大气压。这些因素使肺循环具有与体循环不同的一些特点。

1. 血流阻力和血压　肺动脉管壁厚度仅为主动脉的 1/3，其分支短而管径较粗，故肺动脉的顺应性较高，对血流的阻力较小。

2. 肺的血容量　肺部的血容量约为 450ml。约占全身血量的 9%。由于肺组织和肺血管的顺应性大，故肺部血容量的变动范围较大。在用力呼气时，肺部血容量可减少至约 200ml，而在深吸气时可增加到约 1000ml。由于肺的血容量较多，而且变动范围较大，故肺循环血管也起贮血库的作用。当机体失血时，肺循环可将一部分血液转移至体循环，起代偿作用。

3. 肺循环血流量的调节

（1）神经调节　肺循环血管受交感神经和迷走神经支配。刺激交感神经对肺血管的直接作用是引起收缩和血流阻力增大。

（2）肺泡气的氧分压　肺泡气的氧分压对肺部血管的舒缩活动有明显的影响。急性或慢性的低氧都能使肺部血管收缩，血流阻力增大。引起肺血管收缩的原因是肺泡气的氧分压过低，而不是由于血液的氧张力过低。当一部分肺泡内气体的氧分压降低时，这些肺泡周围的微动脉收缩。在肺泡气的 CO_2 分压升高时，低氧引起的肺部微动脉收缩更加显著。

（张　波）

第四章 心力衰竭的病理生理学

第一节 概　　述

一、概念

心脏是一个肌性器官，在循环系统上起到一个机械泵的作用。心脏收缩时，把血液搏到动脉系统中去，为组织代谢提供养分，舒张时将血液从静脉系统中抽吸回来。当各种致病因素使心脏的收缩和(或)舒张功能障碍，引起心排血量绝对或相对减少，以致不能满足机体日常代谢需要的临床综合征称为心力衰竭(heart failure)。当心力衰竭呈慢性过程时，往往伴有体循环和肺循环被动淤血，血容量和组织间液量增多，并出现水肿，临床上称之为充血性心力衰竭(congestive heart failure)，但这里的"充血"实际是"淤血"。

与心力衰竭相关的概念还有一些，需注意其间的微细差别：

(一) 心功能不全(cardiac insufficiency)

各种原因引起心脏泵血功能降低即为心功能不全。由于心脏有很大的储备能力，在心肌受损早期，可通过调动心力储备增加心排血量，满足机体日常代谢需要，属心功能不全代偿期，此期并无明显的临床症状，需经心功能专项检查方能发现。若致心功能不全的病因较重，或持续存在，心功能失代偿，则出现明显的临床症状，称为心力衰竭。

(二) 心肌衰竭(myocardial failure)

是指由于心肌肌原纤维舒缩功能障碍所致的心力衰竭。这是引起心力衰竭的主要原因，但是心力衰竭并非都是心肌衰竭，如急性心脏压塞和三尖瓣狭窄，可因导致严重心室充盈受限，而在心肌舒缩功能正常的状态下引起心排血量减少，出现心力衰竭。

二、病因

凡是能影响心肌射血和心室充盈的各种结构性和功能性的病变均可导致心力

衰竭的发生。可归纳如下(表 4-1):

表 4-1 心力衰竭的常见原因

种 类	常见的疾病及其引起心功能不全的主要机制
心肌受损	
原发性心肌受损	心肌梗死、心肌炎、心肌病和心肌中毒等,造成心肌细胞变性、坏死
继发性心肌受损	冠状动脉硬化造成心肌缺血;严重贫血和呼吸衰竭造成心肌缺氧;维生素 B_1 缺乏和糖尿病引起心肌继发性病变,除直接影响心肌能量代谢外,还可导致心肌变性坏死
心脏负荷过重	
容量负荷过重	心脏瓣膜关闭不全、房室间隔缺损使反流或分流入心室的血量增多;甲亢、动-静脉瘘、慢性贫血引起全身高循环状态,使回心血量增多
压力负荷过重	高血压、主动脉瓣狭窄、肺动脉高压、肺动脉瓣狭窄、肺栓塞等,造成心室射血阻力增大
机械性心室充盈受限	房室瓣狭窄、限制性心肌病使心室充盈受限;缩窄性心包炎和心脏压塞使心脏舒张受限
心律失常	心动过速或过缓、频发期前收缩、房室传导阻滞、心房或心室颤动等,因心室舒缩活动不协调,心排血量明显减少

三、诱因

大多数心功能不全早期,经机体的代偿,心功能可以维持在无临床症状的代偿期,当再有增加心脏负荷或促进心肌受损的因素出现时,心功能即转为失代偿,发展为心力衰竭。这些因素称为心力衰竭的诱因。据统计约 90%的心力衰竭发病都有诱因存在(表 4-2)。熟悉心衰的诱因并及早发现和清除,对预防和控制心力衰竭的发生和发展有重要意义。

表 4-2 心力衰竭的常见诱因

种 类	诱发心力衰竭的主要机制
感染	发热时交感神经兴奋,代谢率增高,加重心脏负荷;病原毒素对心肌有直接损伤作用;心率加快,一方面增加心肌耗氧量,另一方面缩短心脏舒张期,减少心肌血供;呼吸道感染使肺血管阻力增大,加重右心负荷
电解质及酸碱平衡紊乱	阻止 Ca^{2+} 内流;抑制肌质网对 Ca^{2+} 的摄取和释放;竞争肌钙蛋白;影响 ATP 利用
酸中毒	继发酸中毒而降低心肌收缩性;降低传导性引起心律失常

（续表）

种　类	诱发心力衰竭的主要机制
高钾血症	心肌自律性、兴奋性增高易引起心律失常；诱发洋地黄中毒
低钾血症 低镁血症	诱发洋地黄中毒；减少 ATP 的形成，减少 ATP 向环腺苷酸（cAMP，它是促进 Ca^{2+} 运转的重要介导物）转化，从而引起心肌收缩和舒张功能障碍
心律失常（尤其快速型）	由于舒张期缩短，一方面冠脉血供不足，可使心肌处于不同程度的缺血、缺氧状态，另一方面心室充盈不足直接引起心排血量下降；由于心率加快，使心肌耗氧量增加
妊娠与分娩	妊娠期生理性血容量增加和生理性贫血增加心脏负荷；分娩时，宫缩疼痛，精神紧张，使交感肾上腺髓质系统兴奋，一方面通过增加外周阻力和促进静脉回流，使心脏压力负荷、容量负荷加重，另一方面心率加快增加心肌耗氧量
治疗措施不当	洋地黄制剂、受体阻滞药、抗心律失常药物等使用不当，可干扰心肌离子转运和引起心脏节律紊乱；过量过快输液，可增加心脏容量负荷
过度体力活动和情绪激动	使机体处于强烈应激状态，增加心脏负担

四、心力衰竭的分类

心力衰竭常用以下几种分类方法：

（一）按心力衰竭病程发展速度

分为急性心力衰竭和慢性心力衰竭。

1. *急性心力衰竭*（acute heart failure）　发病急、进展快，机体往往来不及充分代偿，心排血量在短时间内急剧下降。临床表现以前方供血不足更为突出，如晕厥、心源性休克等。

2. *慢性心力衰竭*（chronic heart failure）　发病缓，进展慢，往往经过机体较长时间代偿，当失代偿后心排血量降低。临床表现以后方淤血为主，如全身性水肿。

（二）按心力衰竭发生的解剖部位

分为左心衰竭、右心衰竭和全心衰竭。

1. *左心衰竭*（left heart failure）　主要由于左心室泵血功能下降，使从肺循环流到左心的血液不能充分射入主动脉，残留在左心的血液量增多。因而在心排血量下降的同时，还可出现肺循环淤血甚至水肿。

2. *右心衰竭*（right heart failure）　主要由于右心室不能将体循环回流的血液充分排至肺循环，故导致体循环淤血，静脉压上升而产生下肢甚至全身性水肿等。

3. *全心衰竭*（whole heart failure）　如心肌炎或严重贫血等可使左右心同时受累，发生全心衰竭。另外也可由一侧心力衰竭波及另一侧心功能演变而来。例如左

心衰竭，肺循环淤血，继而肺动脉压也升高，使右心室后负荷过重而发生衰竭。

（三）按心力衰竭时心排血量的高低

分为低排血量性心力衰竭和高排血量性心力衰竭。

1. 低排血量性心力衰竭（low output heart failure） 指心力衰竭发生后，心排血量明显低于正常人水平。多数心力衰竭为低排血量性心力衰竭。

2. 高排血量性心力衰竭（high output heart failure） 当心力衰竭由甲状腺功能亢进症、慢性贫血、维生素 B_1 缺乏病和动静脉瘘等疾病所继发时，由于在上述情况下，心脏必须通过代偿维持一种高循环速度才能满足机体代谢需要，故心力衰竭发生以前呈高循环状态。当失代偿时，其心排血量较心力衰竭前降低，但其绝对值仍可稍高于正常水平。尽管这些患者的心排血量比正常水平稍高，但仍然满足不了此时机体异常增高的代谢水平，故不论是低排血量性心力衰竭还是高排血量性心力衰竭，心排血量都是不能满足机体代谢需要的。

（四）按心力衰竭时心肌收缩与舒张功能的障碍

分为收缩性心力衰竭和舒张性心力衰竭。

1. 收缩性心力衰竭（systolic heart failure） 因引起心脏收缩功能障碍，使心室射血能力降低，而舒张功能尚正常。其临床特征是射血分数降低，心室收缩末期容积增大。常见于扩张性心肌病、心肌炎、心瓣膜关闭不全和冠心病等。

2. 舒张性心力衰竭（diastolic heart failure） 因引起心肌僵硬度增加，心脏舒张功能障碍，或因心室充盈阻力增高，使心室充盈受限，而收缩功能尚正常。其临床特征是射血分数正常，心室舒张末期充盈减少。常见于冠心病、肥厚型心肌病、原发性高血压等的早期和二尖瓣、三尖瓣狭窄，缩窄性心包炎等。

在心力衰竭晚期，心肌收缩和舒张功能均受累，称收缩和舒张功能混合障碍型。

（五）按心功能不全严重程度

将心功能分为四级，心力衰竭分为三度（表 4-3）。

表 4-3 NYHA 心功能分级方案*（1994 年修订）

心功能级别	临 床 表 现
Ⅰ级（心功能代偿期）	患者有心脏病，但日常体力活动不受限制，一般活动不引起疲乏、心悸、呼吸困难或心绞痛
Ⅱ级（轻度心力衰竭）	心脏病患者的体力活动受到轻度的限制，休息时无自觉症状，但一般体力活动下可出现疲乏、心悸、呼吸困难或心绞痛
Ⅲ级（中度心力衰竭）	心脏病患者体力活动明显受限，小于平时一般活动即引起上述的症状
Ⅳ级（重度心力衰竭）	心脏病患者不能从事任何体力活动。休息状态下出现心力衰竭的症状，体力活动后加重

（六）依据心功能不全的发生、发展过程

分为 A，B，C，D 四级（四个阶段）。

多年来已经认识到 NYHA 分级主要凭患者的主观陈述，有时主观陈述与客观检查之间存在着很大差异。因此，需要一种稳定的阶段分级系统来客观地评价患者的病情进展情况，以便针对不同阶段进行相应的治疗。在 2001 年版的“美国心脏病学会(ACC)和美国心脏学会(AHA)成人慢性心力衰竭的诊断和治疗指南”中，两个学会联合提出了一种新的心力衰竭的分级方法(表 4-4)，该分级方法包括了将会发展为心力衰竭的有危险因素和心脏结构变化的阶段，强调对心力衰竭的预防性治疗。是对 NYHA 心功能分级方法的补充。根据新的分阶段方法，患者的病情可能不进展或只能向更高一级进展，疾病可通过治疗减慢或停止进展，但一般不会发生自发的逆转。例如，一个有临床症状的心力衰竭患者(阶段 C)随着治疗或疾病的进展可以有不同的症状分级(NYHA)，但他永远也不会回到阶段 B(从未发生心力衰竭)，阶段 C 所推荐的治疗他全部适用，尽管他的 NYHA 分级是Ⅰ级。这种新的分级方案扩展了医师对心力衰竭的思路。

表 4-4　ACC/AHA 成年慢性心力衰竭分级

分　级	条　件	举　例
A 级	存在与心力衰竭密切相关的高危状况，但无心肌结构改变，从未出现过心力衰竭表现	冠心病、高血压、糖尿病，酗酒史、风湿热等，经检查心脏结构无异常
B 级	存在与心力衰竭密切相关的结构性心脏病，但从未出现过心力衰竭的表现	左心室肥大或纤维性病变、无症状的瓣膜心脏病、既往发生过心肌梗死等，但从无心力衰竭表现
C 级	现在或过去有过心脏病，并且存在心脏结构改变	现在因左心室舒缩功能降低，导致呼吸困难和乏力；或既往出现过心力衰竭症状已治愈
D 级	结构性心脏病晚期，治疗后静息状态下仍有明显心力衰竭症状，或需特殊治疗	因心力衰竭经常住院者；需持续药物治疗来缓解心力衰竭症状者；准备接受心脏移植的住院患者

第二节　心功能不全发病过程中机体的代偿活动

当心肌受损或负荷过重时，心排血量减少，继而启动机体一系列代偿机制以提高心排血量，维持血流动力学平衡。通过代偿反应，心排血量能满足机体正常活动而暂时不出现心力衰竭临床表现者称为完全代偿(complete compensation)；心排血量仅能满足机体在安静状态下的需要，已发生轻度心力衰竭者称为不完全代偿(incomplete compensation)；心排血量不能满足机体安静状态下的需要，出现明显的心

力衰竭表现，称为失代偿(decompensation)。代偿方式包括心脏本身的代偿(动员心力储备和心肌改建与心室重构)和心外代偿(血容量增加和血液重新分配等)，而各种代偿活动都是通过神经-体液的代偿性激活调控的。

一、神经-体液代偿性激活

(一) 交感神经系统激活

心力衰竭时可通过多种途径引起交感兴奋：①心力衰竭时，心排血量减少，动脉血压下降，对主动脉弓和颈动脉窦压力感受器的刺激减少，使传入的抑制性冲动减弱，交感中枢兴奋；②急性心力衰竭时，心排血量减少必然造成心室残余血量增多，导致心房和大静脉淤血，刺激该处的容量感受器，冲动沿迷走神经传入，可降低交感神经过度兴奋。但在慢性心功能障碍时，伴随出现的容量感受器的改建使其对淤血的牵张刺激的敏感性降低，使心房和大静脉淤血刺激容量感受器抑制交感兴奋的效应降低，成为交感兴奋性增高的又一原因；③心排血量减少引起组织低灌流，体内代谢产物 CO_2 和 H^+ 增多；若合并肺淤血还可导致动脉血氧分压降低，刺激主动脉体和颈动脉体化学感受器，使呼吸中枢兴奋，间接引起交感中枢兴奋。

交感神经兴奋对动员心力储备、血液重新分布及以及心肌改建起重要作用。

(二) 肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活

这一系统的激活主要是继发于交感神经兴奋：①交感神经兴奋肾血管收缩导致肾灌流压降低，使入球小动脉受到的牵张刺激减弱；②交感神经兴奋，释放的去甲肾上腺素与激活肾小管旁球旁细胞膜的 β_1 受体；③交感神经兴奋时肾血管收缩，肾血流减少，使肾小球滤过率下降；出球小动脉收缩强于入球小动脉，使肾小球滤过分数增加，从而导致流经远曲小管致密斑的 Na^+ 负荷减少。上述均可刺激肾素分泌增多，继而激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统。目前认为，该系统的激活不仅对血流动力学稳态产生明显影响，而且还是致心室重构的重要因素。

(三) 其他体液因子

心功能不全时还激活心房钠尿肽、肿瘤坏死因子、内皮素和一氧化氮等许多体液因子，参与心功能的代偿和失代偿。

二、心脏代偿

(一) 动员心力储备

生理情况下，心排血量可随机体的代谢水平增高而增加，称心力储备。包括心率储备、舒张期储备和收缩期储备，心力储备受神经体液调控。

1. 心率加快(心率储备)　这是交感神经兴奋所致的一种快速代偿反应。心率增快在一定范围内有代偿意义。这是因为：心率增快可提高心排血量(心排血量=每搏量×心率)；可提高舒张压，有利于冠脉的血液灌流。由于：①心率增快，使心肌耗氧量增加；②心率过快(成人超过 180 次/min)时，心脏舒张期缩短，影响冠脉血液灌流；③心率过快或致心室充盈不足，使心排血量更加减少。因此，这种代偿是有限度的，因同时伴有耗氧量的增加故也是不经济的。

2. 心脏扩张（舒张期储备）　这是通过增加心肌初长度引起的自身调节。根据Frank-Starling定律，心肌收缩力和每搏量在一定范围内（肌节长度小于2.2μm）与心肌纤维初长度成正比。因为肌节长度在2.2μm时，粗、细肌丝处于最佳重叠状态，有效横桥的数目最多，故产生的收缩力最大，称为最适长度（l_{max}）。正常情况下，心室舒张期末压力为0～1.33kPa（0～10mmHg），此时肌节的初长度为1.7～2.1μm，尚未达到最适长度。当前负荷增加，或心肌受损，每搏量减少，残留在心腔里的血液增多时，心室舒张期末容积增大，心肌收缩力即可随心肌细胞肌节拉长而增强，直至达最适长度为止。这种伴有心肌收缩力增强的心室扩张称紧张源性扩张。这是急性心力衰竭重要的代偿方式之一。但这种代偿是很有限的，当肌节长度超过最适长度时，有效的横桥数目逐渐减少，心肌收缩力又下降。肌节长度达到3.65μm时，粗、细肌丝不能重叠，肌节弛张，丧失收缩能力。不伴有收缩力增强的心脏扩张称为肌源性扩张，肌源性扩张已丧失代偿意义。

3. 心肌收缩性增强（收缩期储备）　心功能不全引起交感神经兴奋，使心肌中去甲肾上腺素增多，激活胞膜上的β_1受体，通过兴奋G蛋白（GS）激活环腺苷酸（cAMP），使cAMP增多。cAMP激活蛋白激酶A（PKA），使心肌细胞胞膜钙通道磷酸化，增加钙通道开放率，增加钙内流；使兴奋-收缩偶联加强，提高心肌收缩性。这种代偿也有一定限度，持续交感紧张性增高可造成心肌中交感神经递质趋于耗竭，并随着耗氧量增加而逐渐转为失代偿。在慢性心力衰竭时，会由于心肌细胞胞膜上的β_1受体减敏而使儿茶酚胺的正性肌力作用减弱。

（二）心肌改建与心室重构

持续性机械负荷刺激、神经-体液调控机制的过度激活及细胞因子的过度表达，通过复杂的分子和细胞机制，诱导心肌中多种基因表达改变，使心肌的机构、代谢和功能发生改变。从细胞水平上发生心肌细胞增粗、增长，称心肌肥大；从组织水平上发生心肌质量增加、成纤维细胞增生活化、间质成分增多、毛细血管相对减少等，称心肌改建；从器官水平上发生心壁增厚、心腔扩大、心室横径增大，称心室重塑。上述变化在心功能不全代偿期即发生，心力衰竭后继续发展。

1. 心室重构的表现和意义　因增加的心脏负荷的种类不同，心室重构的表现有如下两种：

（1）向心性肥大（concentric hypertrophy）　长期压力负荷增加，使收缩期室壁应力增大，此种刺激使增生的心肌肌节以并联排列为主，从而导致心肌细胞增粗，室壁增厚，早期心腔不扩大或仅轻度扩大。

（2）离心性肥大（eccentric hypertrophy）　长期容量负荷增加，使舒张期室壁应力增大，此种刺激使增生的心肌肌节以串联排列为主，从而导致心肌细胞增长、心腔扩大，因心腔扩大不可避免的增大收缩期室壁应力，因而心室壁也会一定程度增厚。

实验证明，单位重量肥大心肌的舒缩性能是降低的，但就整个心脏而言，心肌肥大使心肌收缩蛋白总量增加，可使心肌总的舒缩功能提高，增加心排血量和射血速度，心功能曲线向左上移位，使心功能在相当长一段时间内处于稳定状态。根据Laplace定律，$S=Pr/2h$，S为室壁应力，P为心室内压，r为心腔半径，h为室壁厚度。

无论是向心性肥大还是离心性肥大，心室重构中都伴有不同程度的室壁增厚，此种变化可在心肌承受过度负荷时，维持室壁应力相对正常。向心性肥大是压力负荷增加时的一种慢性代偿，为克服增加的射血阻力，必须提高心室内压，室壁增厚则能避免或减轻因心室内压增高而引起的室壁应力过度增大；离心性肥大是容量负荷增加时的一种慢性代偿，为接纳增加的回心血量，必须扩大心室容积，使心室半径增大，伴随心室容积扩大发生的室壁增厚则可维持 r/h 趋于基本正常，从而保持舒张期室壁应力相对稳定。室壁应力是除心率以外影响心肌耗氧量的另一个因素。室壁应力降低，心肌耗氧量下降。所以，与心率增快比较，心肌肥大是一种较经济的、持久的有效代偿方式。

心肌肥大和其他代偿功能一样也有一定限度，超过代偿限度转向失代偿，进而发生心力衰竭。

2. 胞外基质的变化及意义　胞外基质是指存在于细胞间隙、肌束之间及血管周围的结构糖蛋白、蛋白多糖、糖胺聚糖的总称。主要是Ⅰ型胶原和Ⅲ型胶原。Ⅰ型胶原是与心肌肌束平行排列的粗大纤维的主要成分，Ⅲ型胶原则成纤维网状。一般而言，重构早期Ⅲ型胶原增多较明显，这有利肥大心肌肌束组合的重新排列；重塑后期以Ⅰ型胶原增加为主，它可提高心肌的抗张强度，防止心肌细胞侧向滑动造成室壁变薄和心腔扩大。

3. 心外代偿

(1) 血流重新分布　心功能不全时，交感神经兴奋，血液中儿茶酚胺增加，由于血管壁上 α 受体的分布密度不同，使外周血管选择性收缩，引起全身血流重新分布，主要表现为皮肤、肾与内脏器官的血流量减少，而心、脑血流量不变或略增加。这样既能防止血压下降，又能保证重要器官的血流量。对急性或轻度心力衰竭有重要的代偿意义。但若外周器官长期供血不足，亦可导致该脏器功能减退。另外，外周血管长期收缩，也会导致心脏后负荷增大而使心排血量减少。

(2) 增加血容量　慢性心功能不全时，机体可通过神经-体液机制增加血容量。一定范围内的血容量增加可促进使静脉回流，提高心排血量和组织灌流量，起到代偿作用。但长期过度的血容量增加，可加重心脏负荷、失去代偿作用。血容量增加的机制有：①交感神经兴奋引起肾血管收缩，肾血流量减少，使肾小球滤过率(GFR)下降和近端肾小管重吸收钠水增多，血容量增加；②肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活，醛固酮促进远端肾小管和集合管对钠的重吸收；③随着钠的重吸收增加，血管升压素(ADH)的分泌和释放也增加，加上肝脏对 ADH 的灭活减少，使血浆 ADH 水平增高，促进远端肾小管和集合管对水的重吸收；④抑制钠水重吸收的激素减少：前列腺素 E_2(PGE_2)和心房钠尿肽可促进钠水的排出。心力衰竭时 PGE_2 和心房钠尿肽的合成、分泌减少，促进钠水潴留。

(3) 红细胞增多　慢性心功能不全时，心排血量少可引起循环性缺氧；肺淤血和肺水肿又可引起乏氧性缺氧。缺氧刺激肾间质细胞分泌红细胞生成素(erythropoietin)增加，后者促进骨髓造血功能，使红细胞和血红蛋白生成增多，因提高血液携氧能力，改善机体缺氧而发挥代偿作用。但红细胞过多会增加血液黏度，一方面使血

流速度减慢，失去代偿；另一方面可加重心脏后负荷，促进心力衰竭发生。

（4）组织利用氧的能力增加　慢性心力衰竭时，由于循环系统对周围组织的供氧减少，造成组织缺氧，组织细胞则通过自身功能、结构、代谢的调整来加以代偿。表现为：①细胞线粒体数量增多，表面积加大，呼吸链有关的细胞色素氧化酶活性增强，这些变化有助于细胞内呼吸功能的改善；②细胞磷酸果糖激酶活性增强，有助于细胞从糖酵解中获得能量的补充；③肌肉中的肌红蛋白含量增多，可增加肌肉组织对氧的储存；④血红蛋白与氧的亲和力降低，有利于血红蛋白将氧转移到组织。

第三节　心力衰竭发生的机制

心力衰竭的发生机制因其原因的不同和发展阶段的不同而甚为复杂，迄今尚未完全阐明。目前认为，心力衰竭的发生发展是多种机制共同作用的结果。但是，神经-体液调节失衡在其中起着关键作用，而心室重构是心功能由代偿转为失代偿的分子基础，最终的结果导致心肌舒缩功能障碍，心排血量减少。

为了理解有关的问题，首先简要地复习心肌的舒缩生理。心肌舒缩的实质是肌节的缩短与伸长。肌节主要由粗、细肌丝组成。粗肌丝的主要成分是肌球蛋白，由杆状的尾部、能弯曲的颈部和粗大的头部三部分构成。头部具有 ATP 酶活性，可分解 ATP，提供肌丝滑动所需的能量。细肌丝由肌动蛋白、原肌球蛋白和肌钙蛋白组成，肌动蛋白上有可与肌球蛋白头部形成横桥的特殊位点。肌动蛋白和肌球蛋白是肌丝滑行的物质基础，称收缩蛋白；原肌球蛋白和肌钙蛋白对横桥的形成起调节作用，称调节蛋白。当心肌细胞兴奋时，细胞膜电位的变化可以激活细胞膜上的 L 型钙通道开放，胞外 Ca^{2+} 顺浓度梯度进入细胞。进一步激活肌质网释放 Ca^{2+}，使胞质内 Ca^{2+} 浓度迅速升高。达到收缩阈值时，胞质内 Ca^{2+} 和肌钙蛋白结合，改变向肌球蛋白的位置，从而暴露肌动蛋白上肌球蛋白的作用点，使肌球蛋白头部与肌动蛋白结合形成横桥。同时激活肌球蛋白头部的 Na^{+}，K^{+}-ATP 酶，水解 ATP 释放能量，使细肌丝沿粗肌丝向肌节中心滑行，引发心肌收缩。当心肌细胞复极化时，胞质中的 Ca^{2+} 大部分被肌质网 Ca^{2+} 泵摄取并储存在肌质网，小部分由胞膜 Na^{+}-Ca^{2+} 交换蛋白和胞膜 Ca^{2+} 泵转运至胞外，使胞质 Ca^{2+} 浓度迅速降低，达到收缩阈值时，Ca^{2+} 与肌钙蛋白解离，肌动蛋白的作用位点又被掩盖，横桥解除，细肌丝在舒张负荷作用下向肌节外侧滑行，心肌舒张。可见，心脏的正常结构是心肌舒缩的物质基础，充足的能量供给是心肌舒缩的动力，Ca^{2+} 的正常运转是心肌舒缩的控制环节。当这几个方面发生异常，心肌收缩性和舒张性减弱，心脏泵功能降低。

一、心肌收缩功能障碍

绝大多数心力衰竭的发生都是由于心肌原发性或继发性收缩减弱所致，可因如

下几方面造成。

（一）心肌收缩成分减少

1. 心肌细胞坏死　当严重心肌缺血（心肌梗死）、心肌炎和心肌病时，由于心肌发生局部性或弥漫性变性坏死、纤维化，使心肌收缩蛋白大量丧失，引起心肌收缩性显著减弱。

2. 心肌细胞凋亡　在心力衰竭发生、发展过程中出现的许多病理因素如氧化应激、负荷过重、某些细胞因子[如肿瘤坏死因子（TNF）]、缺血缺氧及神经-内分泌失调均可诱导心肌细胞凋亡。细胞凋亡（apoptosis）引起的心肌细胞数量减少也是心力衰竭发病的重要机制之一。干预心肌凋亡已成为心力衰竭治疗的重要目标之一。

3. 肥大心肌的不平衡生长　由于心肌改建中多种不同的调控生长的基因活化程度不同，导致肥大心肌组织各种成分不均衡生长；与正常心肌相比，心肌肌原纤维所占比例随心肌肥大程度加重而进行性减少，因而肥大心肌即是收缩成分相对减少的心肌。这是肥大心肌收缩性降低的原因之一。

（二）心肌能量代谢障碍

心肌的能量代谢包括三个环节，即能量的生成、能量的储存和能量的利用。心肌舒缩是一个主动耗能的过程，如肌丝的滑行、Ca^{2+}的运转等。上述任何一个环节发生障碍，都会降低心脏做功能力。

1. 能量生成不足

（1）心肌缺血缺氧　心肌的能量主要通过有氧氧化供给。当心肌供血、供氧减少时，即会影响心肌能量产生。如缺血性心脏病、重度贫血、休克等。此外，心肌改建时毛细血管数量的增加落后于心肌细胞的增长，使得肥大心肌相对缺血缺氧。

（2）维生素B_1缺乏　维生素B_1缺乏使焦磷酸硫胺素生成不足，该物质是丙酮酸脱氢酶的辅酶，继而引起的丙酮酸氧化脱羧障碍，也使心肌细胞有氧化障碍，导致ATP生成不足。

2. 能量储备减少　心肌细胞线粒体中产生的高能磷酸键可以储存于ATP，成为心肌能量的直接来源，也可在磷酸肌酸激酶催化下，将ATP的高能磷酸键转移给肌酸，以磷酸肌酸的形式储存在胞质中，在用能部位再经磷酸肌酸激酶催化，又将高能磷酸键转移给ADP生成ATP。因肌酸分子质量小且在心肌内的浓度比ADP大100倍，故磷酸肌酸是心肌能量的主要储存形式。在心肌改建中，磷酸肌酸激酶同工酶型发生转换，导致磷酸肌酸激酶活性降低，使肥大心肌储能形式的磷酸肌酸含量减少，造成能量供给不足。

3. 能量利用障碍　心肌用能是指把ATP储存的化学能转化为心肌做功的机械能。这一转变是通过肌球蛋白头部Na^+，K^+-ATP酶水解ATP实现的。因此，Na^+，K^+-ATP酶的活性决定了心肌细胞对ATP的利用效能。人、大鼠心脏表达的具有ATP酶活性的肌球蛋白重链有两种同工酶型，即α和β，不同形式组合形成了三种ATP酶同工酶型：V_1（$\alpha\alpha$）活性最高，V_2（$\alpha\beta$）活性次之，V_3（$\beta\beta$）最低。动物实验表明，大鼠负荷过重所致的心肌肥大，其ATP酶同工酶型由正常活性最高的V_1占优势转向活性最低的V_3占优势，故使ATP酶活性降低，这可能是肥大心肌收缩速

率减慢的原因。然而人与大鼠情况相反，正常成人心室肌中β链占90%（大鼠仅占10%）。因此，V_1 向 V_3 转换的机制显然不足以解释人类衰竭心肌ATP酶活性的降低。通过对人衰竭心脏的心肌活检及移植心脏的检测发现，肌球蛋白轻链-1的胎儿型同工型增多；肌钙蛋白T亚单位的胎儿型同工型（TnT_4）增多。初步表明，人类衰竭心肌ATP酶活性降低，可能与心肌调节蛋白改变有关。

（三）心肌兴奋-收缩偶联障碍

心肌兴奋是离子跨膜引起的电活动，心肌收缩是粗细肌丝相互滑行的机械活动，Ca^{2+} 把两种不同性质的活动偶联在一起。任何影响心肌 Ca^{2+} 转运和分布的因素都会导致心肌兴奋-收缩偶联障碍（Ca^{2+} 转运异常）。

1. *肌质网钙转运功能障碍*　生理情况下，心肌细胞肌质网通过摄取、储存和释放三个环节，调控胞质 Ca^{2+} 的振荡，从而调节心肌收缩性。心力衰竭时，肌质网钙转运功能明显降低。其机制是：①心肌改建中，基因表型发生改变，肥大心肌肌质网钙泵表达明显下调，使心肌摄取 Ca^{2+} 减少，继而使肌质网中储存的钙不足；同时肌质网钙释放通道（钙释放蛋白）表达减少，结果使心肌兴奋时肌质网释放 Ca^{2+} 减少；②心功能不全常合并酸中毒，酸中毒可使肌质网中钙结合蛋白与 Ca^{2+} 亲和力增大，使肌质网在心肌兴奋时 Ca^{2+} 释放缓慢；③在肌质网摄取 Ca^{2+} 减少的同时，线粒体对 Ca^{2+} 的摄取增加，但线粒体在心肌兴奋时向胞质中释放的 Ca^{2+} 量很少，速度又非常缓慢，也使胞内 Ca^{2+} 浓度降低。

2. *钙内流障碍*　Ca^{2+} 内流指胞外液 Ca^{2+} 通过胞膜钙通道进入胞内的过程。心肌兴奋时胞质中的 Ca^{2+} 除大部分来自肌质网外，还有少部分从胞外经L型钙通道内流。它不但可直接升高胞内 Ca^{2+} 浓度，更主要的是触发肌质网释放 Ca^{2+}。Ca^{2+} 内流通过两种钙通道完成：

（1）“膜电压依赖性”Ca^{2+} 通道　该通道启闭由膜电位调节。去极化时，膜内电位变正，钙通道开放，胞外 Ca^{2+} 顺浓度差进入胞内；复极化时，膜内电位变负，钙通道关闭，Ca^{2+} 内流终止；

（2）“受体操纵性”Ca^{2+} 通道　该通道启闭受胞膜上β受体和去甲肾上腺素的调控。当交感神经兴奋，释放去甲肾上腺素，后者与受体结合，激活环腺苷酸，使ATP变为cAMP，cAMP再激活膜上“受体操纵性”备用 Ca^{2+} 通道，使其开放。当去甲肾上腺素减少、β受体密度减少或环腺苷酸活性降低时，该通道关闭，Ca^{2+} 内流终止。长期心脏负荷过重、心肌缺血缺氧时，均可出现胞外 Ca^{2+} 内流障碍，其机制为：①心功能不全激活交感神经，持续兴奋使交感神经末梢去甲肾上腺素储备耗竭，导致去甲肾上腺素含量下降；②过度肥大的心肌细胞上β受体密度相对减少，对去甲肾上腺素的敏感性降低；③肥大心肌细胞胞膜上的L型钙通道表达减少；这些机制都使胞膜L型钙通道开放减少，导致 Ca^{2+} 内流受阻。影响心肌兴奋-收缩偶联过程。

3. *肌钙蛋白与 Ca^{2+} 结合障碍*　将缺血心肌和正常心肌的收缩蛋白和调节蛋白分别游离，进行交叉重组，结果缺血心肌的收缩蛋白与正常心肌的调节蛋白重组后收缩性正常；正常心肌的收缩蛋白与缺血心肌的调节蛋白重组后收缩性减弱。这表明：缺血心肌收缩性降低主要与调节蛋白异常有关。其发生机制是缺血缺氧引起心

肌细胞发生酸中毒，胞内的 H^+ 与 Ca^{2+} 竞争与肌钙蛋白的结合，使肌动蛋白上的作用点不能暴露，阻断横桥建立，兴奋-收缩偶联障碍。

二、心室舒张功能障碍

心脏舒张是保证心室有足够的血液充盈的必要条件，而心室血液充盈量是保证心排血量的又一重要环节。据统计，因舒张功能减弱引起的心力衰竭其发生率占全部心力衰竭的 20%～40%，尤其在老年患者中发病率较高。心肌舒张功能障碍的确切机制目前尚不完全清楚，可能的机制有：

1. 钙离子复位延缓　心肌舒张的首要因素是胞质中 Ca^{2+} 浓度迅速降至“舒张阈值”，即从 10^{-5} mol/L 降至 10^{-7} mol/L，Ca^{2+} 与肌钙蛋白解离，肌钙蛋白恢复原来的构型。如前所述，肥大和衰竭心肌细胞由于 ATP 供应不足、肌质网或心肌细胞胞膜上钙泵活性降低，不能迅速将胞质内 Ca^{2+} 摄取入肌质网或向胞外排出，使心肌收缩后胞质内 Ca^{2+} 浓度不能迅速降低并与肌钙蛋白解离，导致心室舒张迟缓和不完全，从而使心肌舒张功能降低。

2. 肌球-肌动蛋白复合体解离障碍　心肌舒张的另一关键环节是肌球-肌动蛋白复合体解离，这是一个耗能的过程，因为肌球蛋白头部 ATP 酶在收缩时已把 ATP 水解成 ADP，舒张时必须补充 ATP，把 ADP 置换下来。缺血性心脏病或心室过于肥大时，由于 ATP 生成不足，使肌球-肌动蛋白复合体解离困难，影响心室的舒张和充盈。

3. 心室舒张动力减少　当横桥断开后，细肌丝沿粗肌丝向肌节两侧滑行的动力有两个：①心室收缩引起的心室几何构型的改变，可产生一种促使心室复位的舒张势能。心室收缩越好这种势能就越大，对于心室的舒张也就越有利。因此，凡是削弱收缩功能的因素也可通过减少舒张势能影响心室的舒张；②心室舒张期冠状动脉的充盈、灌流。冠状动脉灌流 70%～80%在舒张早期。等容舒张期，随着室壁内压的急剧降低，室壁张力急剧下降，心肌组织对冠状动脉的压迫解除，分布在心外膜下的冠状动脉血管迅速饱满充盈而弹开，带动心肌舒张。当冠状动脉因粥样硬化发生狭窄、冠脉内血栓形成、室壁张力过大或者心室内压过高（高血压、心肌病）时，均可造成冠脉灌流不足，影响心室舒张。

4. 心室顺应性降低　心室顺应性是指心室在单位压力变化下所引起的容积改变（dv/dp）。其倒数（dp/dv）称为僵硬度。心室舒张期末压（纵轴）-容积（横轴）曲线（P－V 曲线）可反映心室顺应性。当心室顺应性降低（或僵硬度升高）时，P－V 曲线向左上移位，表示心室顺应性降低可妨碍心室的充盈。引起心室顺应性降低的主要原因是室壁厚度增大（如心肌肥大）和（或）室壁组成成分的改变（如炎症细胞浸润、水肿、间质增生和心肌纤维化等）。

三、心脏各部分舒缩活动不协调

心排血量的维持除受心肌舒缩功能的影响外，还需要心房和心室、左心和右心舒缩活动的协调一致。一旦心脏舒缩活动的协调性被破坏，将会引起心脏泵血功能紊乱而导致心排血量下降。

第四节 心功能不全时临床表现的病理生理基础

心脏是循环系统上的一个机械泵，收缩时，把血液搏到动脉系统中去，舒张时将血液从静脉系统中抽吸回来。当心力衰竭时，必然引起前方供血不足，后方淤血。因左右心的后方内容不同，故心力衰竭时可表现为三大综合征，即心排血量不足综合征、肺循环淤血综合征和体循环淤血综合征。

一、心排血量不足综合征

（一）心脏泵血功能降低

1. *心排血量减少及心脏指数降低* 心排血量和心脏指数都是评价心脏泵血功能的综合指标。因心脏指数是经单位体表面积标准化后的心排血量，排除了个体大小对心排血量的影响，对心功能的评价更客观。心功能不全早期，心排血量及心脏指数尚可维持正常，但机体耐受负荷的能力下降，表明心力储备降低。随着心力衰竭的发展，心排血量显著降低。多数患者心排血量<3.5L/min，心脏指数<2.2L/(min·m^2)。

2. *心室收缩和(或)舒张功能降低* 射血分数(EF)是每搏量占心室舒张期末容积的百分比。它受心室舒张期末容积的影响较少，能较好地反映心肌收缩性能的变化。心力衰竭时，每搏量正常或降低而心室舒张期末容积增大，因此射血分数降低。此外，用心导管测取心动周期中心室内压(P)，再经微分演算获取心动周期心室内压变化微分即速度(dp/dt)。等容收缩期心室内压上升的最大速率($+dp/dt_{max}$)反映心肌收缩性，等容舒张期心室内压下降的最大速率($-dp/dt_{max}$)反映心肌舒张性。心力衰竭时可明显降低。

3. *心室充盈压增高和心室舒张期末容积增大* 慢性心功能不全均伴有心室重构，失代偿时，心肌改建以心肌细胞伸长为主，过度肥大心肌收缩性下降，必伴有心室容积增大和射血分数降低，继而导致收缩期末心室余留血量增多，加上机体调节使回心血量增加，上述因素综合影响使心室充盈压增高和心室舒张期末容积增大。通常用漂浮导管测肺毛细血管楔压代表左心房压和左心室舒张期末压(LVEDP)来反映左心室功能；以中心静脉压(CVP)代替右心房压和右心室舒张期末压(RVEIP)，反映右心室功能。

4. *心率增快* 由于交感神经系统兴奋，患者在心力衰竭早期即有明显心率增快。随心排血量的进行性降低，心排血量的维持对心率增快的依赖程度增大，因此心悸常是心力衰竭患者最早的和最明显的症状。心率过快不但可使心排血量转而降低，而且可造成心肌缺血、缺氧而加重心肌损害。

（二）动脉血压的变化

心排血量是血压的构成因素之一，急性严重的心力衰竭(如急性心肌梗死)时，

由于机体来不及代偿，心排血量锐减，导致动脉血压明显下降，甚至发生心源性休克。慢性心力衰竭时，由于体循环阻力血管的广泛收缩，外周血管阻力增大、心率加快以及血容量增多等，动脉血压通常并无明显下降。应注意的是，血压维持正常并不意味着组织器官灌流量正常。

（三）器官血流量重新分配

心功能障碍引起交感神经持续兴奋，儿茶酚胺大量释放，由于各组织器官血管壁上的α受体分布密度不同，血管收缩程度不一，导致器官血流量重新分配。心力衰竭较轻时，心、脑血流量可维持在正常水平，而皮肤、骨骼肌、肾脏及内脏血流量减少。表现为易疲劳、对体力活动的耐受力降低。若组织持续低灌流，则表现为皮肤苍白、皮肤温度降低、尿量减少、低蛋白血症等。严重时可因脑供血不足引起头晕、头痛、失眠、记忆力减退等表现。

二、体循环淤血综合征

（一）发生机制

1. 钠水潴留　钠水潴留是机体对有效循环血量减少产生的代偿反应。心功能不全引起交感神经兴奋，继而肾内肾素-血管紧张素系统(RAS)激活，促使肾血管收缩。①肾脏血液灌流减少，肾小球滤过率下降，尿液生成减少；②出球小动脉收缩较入球小动脉收缩强，使肾小球滤过分数增加，造成离开肾小球而分布与肾小管周围毛细血管的血液胶体渗透量浓度增高，近曲小管回吸收钠水增加；③皮质肾单位肾素含量和交感神经分布密度均较近髓肾单位高，故皮质肾单位收缩强度大于近髓肾单位，发生肾内血液重新分布，而近髓肾单位髓襻长，深入到髓质高渗区，也增加肾小管对钠水的回吸收；④肾缺血激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统，钠回吸收增加；钠回吸收增加又提高血浆渗透量浓度，继发 ADH 分泌增多，水回吸收增多，故慢性心力衰竭常伴有钠水潴留。钠水潴留使循环血容量增多，这是出现明显静脉淤血的重要因素之一。

2. 静脉回流受阻　右心衰竭和全心衰竭，因其心排血量减少，右心室舒张期末压增高，阻碍体循环血液回流，而淤积在静脉系统。

（二）体循环淤血表现

1. 肝肿大及肝功能损害　由于下腔静脉回流受阻，肝静脉压升高，肝小叶中央区淤血，肝窦扩张、出血及周围水肿，导致肝脏肿大，局部有压痛。长期右心衰竭还可造成心源性肝硬变。

2. 颈静脉怒张　右心衰竭时因钠、水潴留及右心室舒张期末压升高，使上下腔静脉回流受阻，静脉异常充盈，出现颈静脉怒张。按压肝脏后，淤积在肝脏内的血液因挤压而增加回流量，使腔静脉血流进一步增加，颈静脉充盈更加明显，称为肝颈静脉反流征阳性。水肿是右心衰竭以及全心衰竭的主要临床表现之一。根据水肿液的分布可以表现为皮下水肿、腹水以及胸腔积液等，通常统称为心性水肿。其发生主要与毛细血管血压增高、钠水潴留以及因蛋白质摄入减少、肝功能障碍导致的低蛋白血症等因素有关。因毛细血管血压受重力影响，故心性水肿最早出现在下垂

部位。

3. 胃肠道功能改变　慢性心力衰竭时，由于胃肠道淤血及动脉血液灌流不足，可出现消化系统功能障碍，表现为消化不良、食欲不振、恶心、呕吐、腹泻等。

三、肺循环淤血综合征

左心衰竭患者常见肺循环淤血、肺水肿，表现为呼吸困难。若合并右心衰竭，呼吸困难可减轻。

呼吸困难发生的基本机制是：①肺淤血、肺水肿导致肺顺应性降低，肺泡扩张阻力增加；②支气管黏膜充血、肿胀及气道内分泌物阻塞等导致气道阻力增大；③肺毛细血管压增高和间质水肿使肺间质压力增高，刺激近肺毛细血管感受器（肺J感受器），引起反射性浅快呼吸；④严重肺淤血、肺水肿可影响肺换气，使动脉氧分压降低；严重左心衰使组织低灌流，血液中酸性代谢产物增加。两者均可刺激化学感受器，使呼吸中枢兴奋。

根据肺淤血和水肿的严重程度，呼吸困难可依次表现如下形式。

1. 劳力性呼吸困难　轻度左心衰竭患者仅在体力活动时出现呼吸困难，休息后消失。称为劳力性呼吸困难。其机制是：体力活动时：①肌肉收缩，回心血量增多，肺淤血加重；②心率加快，舒张期缩短，左心室充盈减少，肺循环淤血加重；③机体需氧量增加，但衰竭的左心室不能相应地提高心排血量，因此机体缺氧进一步加重，酸性代谢产物进一步增加，刺激化学感受器，兴奋呼吸中枢，使呼吸加快加深，出现呼吸困难。

2. 端坐呼吸　患者在静息时已出现呼吸困难，平卧时加重，故被迫采取端坐位或半卧位以减轻呼吸困难的程度，称为端坐呼吸。其机制是：①采取端坐位时，由于重力作用下肢血液回流减少，肺淤血减轻；②膈肌下移，胸腔容积增大，肺活量增加，通气改善；③端坐位可使下肢毛细血管血压相对较高，减少下肢水肿液的吸收，使血容量降低，减轻肺淤血。

3. 夜间阵发性呼吸困难　左心衰竭患者夜间入睡后突感气闷而被惊醒，被迫坐起喘息，常伴剧烈咳嗽、咯粉红色泡沫样痰。其发生机制是：①患者入睡后由端坐位改为平卧位，下半身静脉回流增多，水肿液吸收入血液循环也增多，加重肺淤血；②入睡后迷走神经紧张性增高，使小支气管收缩，气道阻力增大；③熟睡后大脑皮质进入抑制状态，对传入冲动的敏感性降低，只有当肺淤血程度较为严重，动脉血氧分压降低到一定程度时，才能有足够强度的传入冲动刺激患者苏醒。

（陈　瑶）

第五章 心脏超声学

第一节　正常 M 型超声心动图

M 型超声心动图是采用单声束扫描心脏，将心脏及大血管的运动以光点群随时间改变所形成曲线的形式显现的超声图像。M 型超声心动图为探头相对固定与胸壁、心脏或大血管在扫描线所经部位下作来回或上下运动而形成；其横轴为时间轴、纵轴为光点运动的幅度，由于它显示心脏血管的运动，故根据英文运动的第一个字母“M”而命名为 M 型超声心动图（M-mode echocardiogram）。M 型超声心动图的取样率较高，可达 4000 次/s 以上，是目前所有超声显像模式中时间分辨力最高的探测技术。它能观察心脏结构的活动轨迹、观察瓣膜的开放和关闭速度、开瓣幅度大小，能显示瓣膜的高速振动，提供血流动力学的变化。双道或多道 M 型超声技术能同时获取多条心脏结构运动曲线，用于分析瓣膜、心室各壁的活动顺序及同步性。解剖 M 型超声心动描记（anatomic M-mode echocardiography，AMM）则扩展了传统 M 型超声扫描线只能从胸壁向心脏后壁方向扫查的局限性，解剖 M 型超声能在二维心脏图像上选任意取心脏结构进行扫描，提高了心脏测量的准确性。

一、主动脉根部波群

主动脉根部波群又称心底波群，包括了以下心脏结构：

1. *右心室流出道*　位于胸壁曲线与主动脉根部壁曲线之间。

2. *主动脉根部*　从胸壁（前方）至左心房壁（后方），可显示右心室流出道及主动脉前壁，主动脉后壁与左心房壁。主动脉根部显示为平行的运动两条曲线（主动脉前壁与后壁），该曲线收缩期向前、舒张期向后运动。

3. *主动脉瓣*　典型的主动脉瓣运动曲线呈平行四边形，收缩期主动脉右叶向前、后叶向后运动，分别靠近主动脉前后和后壁，舒张期瓣叶闭合成一线。

4. *左心房*　主动脉后壁与左心房前壁形成一共同的曲线，左心房后壁位于心底波群最低位。前壁与后壁之间即为左房腔，左心房后壁曲线较平直，有时可见小波及凹陷。

二、二尖瓣水平波群

二尖瓣(mitral valve)曲线由二尖瓣前后叶活动形成。正常二尖瓣前叶舒张期呈双峰状，舒张早期形成E峰，称为左心室快速充盈波，为瓣叶迅速开放所致；舒张晚期形成第二峰称A峰，为左心房收缩波，为瓣叶再次开放活动所致；正常人E峰大于A峰。二尖瓣后叶的开放活动与前叶呈镜像关系，由前叶E峰至后叶E峰的距离称EE幅度。

二尖瓣本身无自主活动，而是左侧房室间压力差变化的结果。收缩期左心室内压力高于左心房，从二尖瓣左心室面向上推动二尖瓣使其关闭；舒张期左心室内压下降，当低于左心房内压时，血流推开二尖瓣使其开放。通过观察二尖瓣的活动规律了解左侧房室内压力的变化，进而推断其血流动力学变化。

正常人二尖瓣前叶活动曲线基本一致，颇具规律。典型的二尖瓣前叶活动曲线如图5-1。

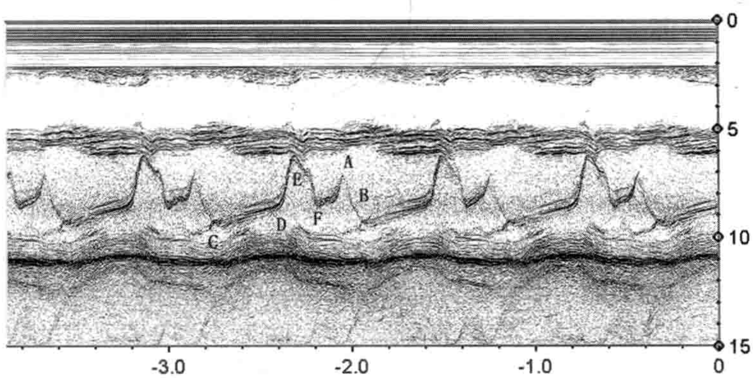


图5-1　M型超声二尖瓣前叶活动曲线

各峰及段的意义如下：

(1) A峰　在舒张期末，左心房内血液向左心室内流动出现一个加速，使二尖瓣前叶向前移动，形成二尖瓣舒张期的A峰。A峰出现约在心电图P波后0.08～0.12s，与左心房内压力曲线上a波及超声心动图上左心房后壁a峰同时出现，并伴有第四心音，因此，A峰的产生是由于心房收缩使心房内压力上升，推开已处半关闭状态的二尖瓣前叶形成。在心房纤颤、心房扑动、交叉性心律等情况下，左心房收缩不规律或无收缩，形不成压力推开已处半关闭的二尖瓣前叶，故无A峰产生。

(2) B点　左心房收缩后内压下降，当降至与心室内压力一致时二尖瓣又恢复至半关闭状态，此时形成B点。正常心室收缩紧随心房收缩后发生，B点多显示不清，A峰至C点连续呈陡峭下降直线。当左心室舒张期末压升高、房室传导阻滞时，由于房室收缩间隔延长，使A峰下降支出现明显的顿挫，形成B点。

(3) C点　相当于心电图R波后，与二尖瓣关瓣音同步。由于心室收缩，左心室内压急速上升，二尖瓣前叶迅速关闭向后运动达到最低点C点。由B点至C点形

成 BC 段，相当于左心室的等容收缩期。

(4) CD 段　除 CD 段末端相当于第二心音以后的部分为等容舒张期外，余均为心室收缩期，二尖瓣处于关闭状态，且随着心脏收缩心脏后壁向前移动，形成了轻度向前移动的 CD 段。

(5) D 点　为二尖瓣开放点，相当于等容舒张期的终点。

(6) DE 段　占据快速充盈期大部分。心室舒张，压力迅速下降，二尖瓣在心房内血液的推动下迅速开放，形成快速向前的 DE 段。

(7) E 峰　为二尖瓣前叶开放的最大位置，紧靠心室间隔，距胸前壁最近。

(8) EF 段　心室舒张，左心房内血液迅速流入左心室，房室压差减小；快速流入左心室血液的反作用力将二尖瓣前叶向后推移至半关闭状态，形成了快速下降的 EF 段。

(9) F 点　出现在心电图 P 波前，为舒张期二尖瓣活动的最低点。在缓慢充盈期内，二尖瓣一直处于半关闭状态，心率慢时可形成相对平直的 EG 段。

三、心室波群

从胸壁(前方)至左心房壁(后方)，可显示右心室前壁、右心室腔、室间隔、左心室(及其乳头肌、腱索)与左心室后壁。

1. *室间隔*　位于心脏的中部，该曲线的特点是由两条运动曲线组成，其前为右心室腔，称之为室间隔右心室面；其后为左心室腔，称为室间隔左心室面。收缩期室间隔增厚向左心室腔方向运动，舒张期室间隔变薄，向右心室腔方向运动。通常在舒张期末测量室间隔厚度。室间隔运动幅度也是重要的节段运动指标。

2. *左心室*　室间隔与左心室后壁活动曲线之间为左心室腔。左心室腔在收缩和舒张期的内径有明显变化，反映了左心室收缩期和舒张期的容量变化，也是测量左心室功能的重要指标。

3. *左心室后壁*　左心室后壁活动曲线与室间隔活动曲线相对应，收缩期左心室后壁心内膜与心外膜距离增加(增厚)，并向左心室腔中心方向运动；舒张期变薄，背离左心室腔中心向后方运动。

第二节　各瓣膜多普勒血流流速曲线分析

一、二尖瓣口

1. *取样部位*　在二维超声心动图的心尖两腔和四腔观，将取样容积置于左心室流入道近二尖瓣口处。

2. *流速曲线特征*　二尖瓣血流速度曲线表现为基线之上的正向波形，出现在舒

张期，呈双峰状，由反映舒张早期左心室血流快速充盈的 E 峰和舒张晚期左心房收缩的充盈血流 A 峰组成，正常人 E 峰较高，A 峰较低。二尖瓣血流受呼吸影响较小。二尖瓣血流速度略大于三尖瓣血流速度。

二、三尖瓣口

1. 取样部位　在二维超声心动图的心尖两腔观和四腔观，将取样容积置于右心室流入道近三尖瓣口处。

2. 流速曲线特征　三尖瓣口血流流速曲线特征为舒张期位于基线上方的双峰血流波形。舒张早期的第一峰较高称 E 峰，舒张晚期的第二峰较低称 A 峰。正常成人 E 峰大于 A 峰，婴幼儿 A 峰可大于 E 峰。三尖瓣口血流还受呼吸影响，吸气时血流速度加快，呼气时血流速度降低。

三、主动脉瓣口

1. 取样部位　在二维超声心动图的心尖五腔观，取样容积置于主动脉瓣上的主动脉内。

2. 流速曲线特征　主动脉血流流速曲线出现于收缩期呈单峰状波形，其上升支速率略大于下降支速率。此流速曲线位于基线下方为负向，主动脉血流速度在正常人高于肺动脉血流速度。

四、肺动脉瓣口

1. 取样部位　在二维超声心动图胸骨旁大动脉短轴观或剑突下大动脉短轴观。取样容积置于肺动脉瓣上方主肺动脉主干内距瓣约 10mm 处。

2. 流速曲线特征　肺动脉流速曲线出现于收缩期呈单峰状，上升支与下降支速率均缓慢，从而形成圆钝曲线，在上述两观中探测肺动脉流速曲线均位于基线下方呈负向。

（宋树良　郑东燕）

第三节　心脏二维超声与彩色多普勒血流图

一、胸骨左缘声窗

（一）左心室长轴观

在阅读心脏图像之前，应当充分了解图像屏幕所指示的方位，即屏幕上方为人体的前方（胸壁），下方为人体的后方（脊柱），头部位于屏幕右方（心底），足部位于左

方(心尖)。

1. *左心室长轴观* 将探头置于胸骨左缘第三、四肋间,声束方向为左髋到右肩的连线,获得图像(图 5-2),相当于沿着心脏长轴切开左心室,由人体左侧向右侧观察所见。图像的方向是心尖位于左侧,胸壁和右心室在前方,后壁结构在后方,主动脉位于右侧,主动脉后方是左心房。该切面可显示左心房、左心室、二尖瓣、室间隔、右心室、主动脉、主动脉瓣及冠状静脉窦。彩色多普勒血流显像:可显示流经二尖瓣及主动脉瓣血流。

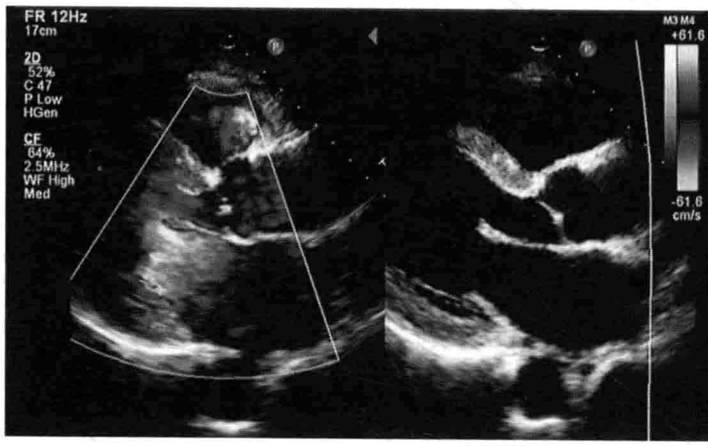


图 5-2 左心室长轴观的二维超声图像

2. *右心室流出道长轴观* 探头位于胸骨左缘第三、四肋间,略上翘探头并轻轻顺时针旋转探头,获得图像,可观察右心室流出道、肺动脉瓣及主肺动脉。彩色多普勒血流显像可显示经过肺动脉瓣的血流。

3. *右心室流入道长轴观* 探头位于胸骨左缘第三、四肋间,略下翘探头并轻轻顺时针旋转探头,获得图像,胸壁位于前方,右心房位于右后方,右心室心尖部位于左前方,左心室位于左侧。该切面可显示右心房腔、三尖瓣、冠状静脉窦、右心室流入道至右心室心尖部。这个切面可用于测量三尖瓣反流速度。彩色多普勒血流显像可显示经过三尖瓣的血流。

(二) 左心室短轴观系列二维超声心动图

探测左心室短轴观时,超声屏幕上方为人体的前方(胸壁),下方为人体的后方(脊柱),人体右侧位于屏幕右方,人体左侧位于屏幕左方。

1. *大动脉短轴水平* 探头位于胸骨左缘第三、四肋间,顺时针旋转探头使声束近乎垂直于左心室长轴切面,获得图像(图 5-3),主动脉呈圆形,三个主动脉瓣叶开放呈三角形,关闭呈"Y"形,右心室流出道从左到右位于主动脉前方,这个切面主要观察右心室流出道形态及反流,三尖瓣位置,主动脉瓣形态,冠状动脉起源及分支,肺动脉总干及分支。彩色多普勒血流显像可显示经过三尖瓣及肺动脉瓣的血流。

2. *二尖瓣水平* 从大动脉短轴位置朝心尖向下倾斜探头,可依次获得左心室二尖瓣水平、腱索水平、乳头肌水平短轴图像。在二尖瓣水平可以看到二尖瓣前后叶

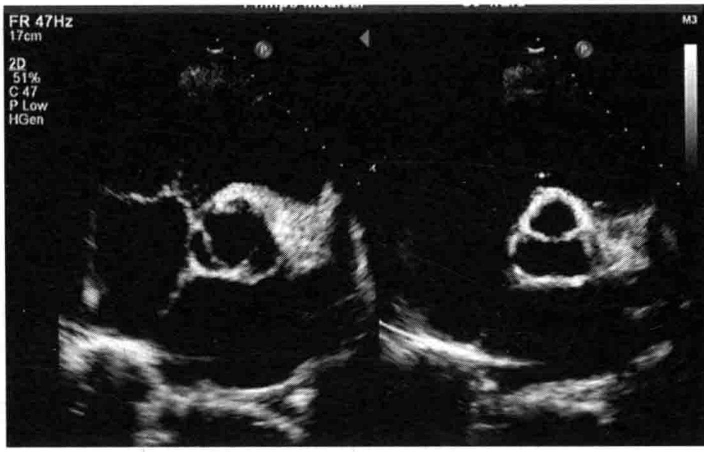


图 5 - 3　左心室短轴观大动脉水平的二维超声图像

的横断面。

3. 腱索水平　显示左心室腱索水平左、右心室壁运动。

4. 乳头肌水平　显示左心室内乳头肌、肌部室间隔及左、右心室。

二、心尖部声窗

（一）心尖四腔观

探测心尖系列超声图像时，超声屏幕上方朝向人体的足部（心尖侧），头部位于屏幕下方（心底侧）。在心尖四腔观，超声屏幕的左侧及右侧（刻度示标通常在右侧）相当于受检者心脏的左侧及右侧。

将探头置于心尖搏动点，声束向上略朝向患者右肩胛骨，获得图像（图 5 - 4），左、右心房在底部，左、右心室在上方，同时显示两个房室瓣、房室间隔及心脏的十字交叉，彩色多普勒血流显像可显示经过二尖瓣及三尖瓣的血流。



图 5 - 4　心尖四腔观的二维超声图像

（二）心尖五腔观

在心尖四腔观基础上，将探头略上翘可显示五腔观图像，此时，除四腔观所显示的内容外，还可显示主动脉及主动脉瓣，彩色多普勒血流显像可显示经过二尖瓣、三尖瓣及主动脉瓣的血流。

（三）心尖二腔观

在心尖四腔观位置顺时针旋转探头可显示二腔观，可观左心房、左心室及二尖瓣，彩色多普勒血流显像可显示经过二尖瓣的血流。

三、肋下区声窗

（一）剑下区四腔观

该观图像类似于胸骨旁四腔观，可显示心脏位置、心尖方向，房室连接，房室瓣位置、活动，彩色多普勒血流显像可显示经过二尖瓣及三尖瓣血流。

（二）剑下区右心室流入道及流出道观

自四腔观作 90°顺时针旋转并轻轻上翘探头，可显示心脏的横截面，此观显示左心室短轴，同时可显示整个右心室流出道长轴，三尖瓣口位于左侧，右心室流入道及流出道位于图像的右侧。彩色多普勒血流显像可显示经过三尖瓣及肺动脉瓣的血流。

（三）剑下区大动脉短轴观

自四腔观作 90°顺钟向旋转，声束扫面经过三尖瓣瓣环、室间隔、主动脉根部二尖瓣前叶，三尖瓣环，右心室流出道与主肺动脉。彩色多普勒血流显像可显示经过三尖瓣及肺动脉瓣的血流。

四、胸骨上窝声窗

（一）主动脉弓长轴观

可以观察升主动脉、主动脉弓，头臂分支血管起始部以及降主动脉。彩色多普勒血流显像：可显示升主动脉、主动脉弓、降主动脉及头臂分支血管起始部血流。

（二）主动脉弓短轴观

顺时针旋转探头，可获得主动脉弓短轴观，可观察升主动脉横切面、右肺动脉、左心房。彩色多普勒血流显像：可显示右肺动脉的血流。

（三）上腔静脉长轴观

从主动脉短轴观轻轻逆时针旋转探头，并向前翘探头，可显示与升主动脉长轴伴行的上腔静脉长轴，在该观中见上腔静脉进入右心房。彩色多普勒血流显像可显示上腔静脉的血流。

（孟凡霞）

第四节　三维超声心动图

一、三维超声心动图的原理

实时三维超声图像技术采用数千个以上的晶体组成的矩阵探头进行图像采集，运用高通量的计算机数据处理系统和三维空间定位技术，达到实时图像的显示效果。在实际操作中，应用全容积显像，屏幕上出现左右排列的两幅互为正交的二维图像后，仪器将采集到的三维图像重建为包容整个心脏的“金字塔”状的三维图像。心脏三维图像随着时间的变化呈现实时变化，达到心脏实时图像的显示效果。当今的实时三维超声随着计算机技术的快速发展，其三维容积采集的深度、容积厚度均不断增加，且能做到一个心动周期的心脏容积成像。应用较为常用的是左心室分析模式时，能同时显示多个二维图像参考面，然后自动勾画出左心室动态三维心内膜轮廓，所生成的左心室三维容积块可分为 17 个容积节段，分别用 17 种不同颜色表示。显示左心室整体时间容积曲线和 17 节段时间容积曲线。

实时三维超声所生成的左心室三维模型被分为 17 个容积节段，并描绘于一个圆形平面图上（图 5－5），心尖段位于圆形平面图的中心，基底段居于平面图的外周，中间段处于平面图的中环圈，构成了实时三维超声节段牛眼图。实时三维超声节段牛眼图能以时间-位移牛眼图或位移牛眼图的方式显示。该时间-位移牛眼图可用于分

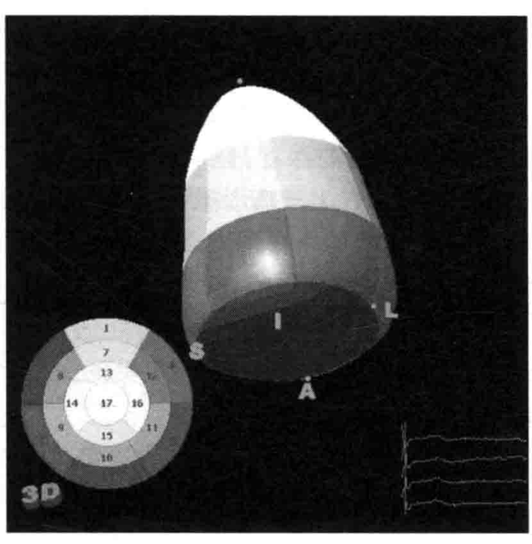


图 5－5　实时三维超声的左心室三维模型图

左心室可分为 17 个容积节段，并描绘于圆形的牛眼图上。

析心室同步化，也可通过调节心肌节段运动位移幅度阈值的大小，将心肌位移阈值以上的区域显示为绿色，而将心肌位移阈值以下的区域显示为黑色，这样就能达到显示左心室内相当于阈值的节段运动幅度心肌节段的分布范围的目的，直观地阅读左心室各节段运动的定量信息(图 5-6)。

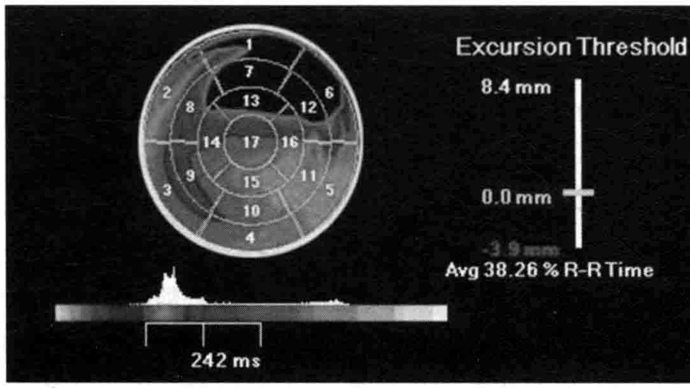


图 5-6 实时三维超声心肌节段时间-位移牛眼图

时间-位移牛眼图将正常运动的心肌显示为绿色，而将处于心肌运动阈值以下的区域显示为黑色。

二、三维超声心动图临床应用

实时三维超声心动图(TR-3DE)为心脏疾病的临床诊断和治疗提供了极大的便利。它能够显示二维超声所不能显示的心内结构，显著提高了超声心动图检查的诊断准确率，具有重要的临床价值。

1. *瓣膜病变* 实时三维超声能准确显示瓣膜的形态，精确测定瓣口狭窄的程度，相比之下，二维超声在测定二尖瓣狭窄时，因易受显示瓣尖部切面角度的影响，故测量精确度与操作者经验有关，而实时三维超声相对不受操作因素的限制。实时三维超声还能测量二尖瓣裂的宽度与深度，显示瓣叶裂边缘纤维化和挛缩的范围、以及附加腱索的情况，可为先天性二尖瓣畸形患者提供可靠的细节特征描述。实时三维超声对二尖瓣成形术也有重要的指导作用，尤其用经食管实时三维超声能观察二尖瓣脱垂部位，实时三维超声显示的图像与手术视野非常接近，故能帮助外科医师确定二尖瓣脱垂的部位。实时三维超声可精确地对房室瓣反流、半月瓣反流进行定量评估，实时三维超声在二尖瓣反流、主动脉瓣反流动物模型上证实了定量的准确性。

实时三维超声对显示三尖瓣有独特的作用，克服了二维超声无法同时显示三尖瓣三个瓣叶的缺点，可同时显示其三个瓣叶的几何形态与活动。实时三维超声可显示三尖瓣下移畸形患者下移瓣膜的形态、下移程度，为选择手术治疗提供了极大的帮助。可采用实时三维超声分析心内膜垫缺损房室瓣的发育状况，显示房室瓣叶裂或瓣叶缺如；实时三维超声术前分型与术后分型符合率较高，实时三维超声图像经

旋转切割等后处理，显示房室瓣发育及血流情况较常规二维超声更加直观、全面及准确，对房室瓣发育异常情况可达到更全面及精确的诊断。实时三维超声也能显示三尖瓣闭锁的形态观察以及合并畸形，所提供的影像学视野与右心切开手术野一致，为临床提供更准确的诊断信息。

2. *先天性心脏病*　实时三维超声可模拟手术途径，对先天性心脏病，房、室间隔缺损的部位、形态、大小及其在心动周期中的变化进行直接的动态观察，对缺损的周边毗邻关系、残端大小提供明确的描述，因此可以应用于选择适合介入封堵术的患者，并进行术中监测、术后随访。实时三维超声也能评价房间隔缺损患者 Amplatzer 封堵术后右心房、右心室形态及功能的变化，实时三维超声见 ASD 患者经封堵术后，右心房、右心室显著缩小，封堵术不仅消除了异常分流，而且使右心室的容量负荷状态得以纠正，也改善了右心室的收缩功能。应用实时三维超声诊断复杂性先天性心脏病，可采用 Van Praagh 节段分析法和局部解剖学的剖视方法进行，实时三维超声能提供心内解剖结构及大血管走行的空间解剖信息，提高心脏畸形的诊断能力。

3. *心肌病*　实时三维超声能对扩张型心肌病的心室扩大、心室功能减退进行影像学诊断，也能够显示肥厚型心肌病的异常心肌，实时三维超声也可用于限制型心肌病的鉴别诊断。采用实时三维超声可见尽管扩张型心肌病患者大多数心肌节段运动显著减低，但其各个心肌节段运动幅度减低的程度仍然存在较大的差异，大多数心肌节段运动显著减低，但仍有一部分心肌节段表现为运动幅度相对增强，以维持心脏的输出。

致密化不全在实时三维超声影像上呈现几何学上的特征表现，心腔内可见许多粗大、突出的肌小梁及小梁间深陷的隐窝，呈现心内交错排列的蜂窝状影像学特征，可用于致密化不全与其他心脏疾病间的鉴别诊断。实时三维超声能够对致密化不全患者，快速而精确地显示肌小梁的形态与数目，还能观察肌小梁的形状及肌小梁间的丝状物、排列、肌小梁间的隐窝等，了解致密化不全受累节段的分布范围及节段运动，帮助定量分析非致密化的程度。

4. *心室同步化分析*　实时三维超声的节段时间-容积曲线(图 5-7)，可判断各个节段的运动在时间上是否一致，是通过一个心动周期中左心室各个节段容量变化来判断的。假如左心室各个节段同步收缩，那么在心动周期的收缩期末左心室各个节段会同时达到最小容积；如果左心室收缩不同步，那么左心室各个节段就会在不

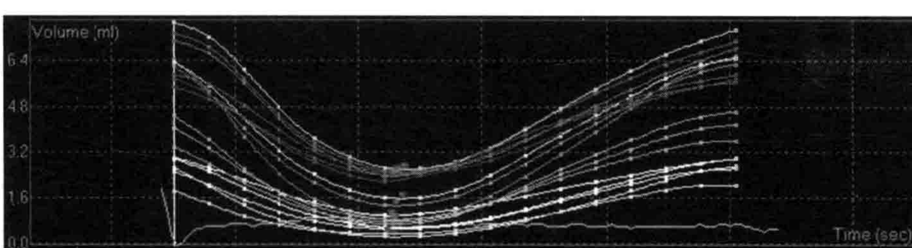


图 5-7　实时三维超声的左心室心肌节段时间-容积曲线

左心室容积曲线可用于判断各个心肌节段运动是否同步。

同的时间到达各自的最小容积。左心室收缩不同步的程度(左心室收缩不同步指数)可以用各节段达最小容积的时间的标准差作表示，常用的有左心室 16～18 个节段、12 个节段及 6 个节段达到最小容积的时间的标准差。实时三维超声能在同一心动周期内比较左心室各节段的同步性，为临床评价左心室内不同步提供了实用的方法，并能用于判定同步化治疗的疗效。

5. *冠心病* 实时三维超声心动图是一种设计用以全方位显示左心室的成像形式，应用实时三维超声左心室节段时间-位移参数显像图，可判定缺血心肌节段的分布范围。还能利用实时三维超声诊断冠心病的并发症，如显示室壁瘤、诊断缺血性二尖瓣反流等。实时三维超声能直观地显示左心室形态、评价冠心病的左心室重构。为冠心病患者选择治疗方案、判定预后，以及治疗后定期随访、评价疗效提供了重要手段。

由于近年来计算机三维图像技术的进步，实时三维超声的设备与技术正在快速发展。有的作者针对实时三维心脏图像随时间变化显示三维图像的特征，称之为四维超声心动图，不过，空间维与时间维应予以分开使用为宜。综上所述，鉴于实时三维超声全面显示心脏的形态，能够显示与手术视野相近的图像，为手术治疗提供了准确的图像信息；又能准确测定心脏的整体与局部功能，具有较好的实用价值与应用前景。

(陈　明　刘　怡)

第五节　超声心动图测定左心室功能

超声心动图的重要作用之一就是测定心功能，通过超声波扫查心脏的几何形状，快速获得心脏大小(如左心室内径或容积)、心室内膜移动幅度及收缩期增厚的参数。人们利用超声仪器上的计算机快速算出射血分数等心脏功能数据，为临床提供有价值的定量参考资料。应用超声多普勒则能测出房室瓣口、大动脉口的血流速度，也能推算左心室舒张期末压、肺动脉压等这些以往要靠心导管才能得到的血流动力学数据，极大地方便了心脏病的诊治。负荷超声与超声造影技术使我们能评价负荷状态下的心肌灌流、心功能储备、冠脉储备、心肌存活。计算机技术为超声心动图的发展带来了多种新的心脏功能分析软件，这些新技术能够对心肌在各个运动方位上的位移、应变、时相与顺序进行量化分析，不仅了解心肌的运动状态，而且在一定程度上反映了心肌的生物力学特性，将超声心动图的临床应用向前推进了一大步。

左心室功能技术的基础是准确测定左心室几何容积，计算左心室功能的原理应先要了解左心室的大小，然后比较心脏最大容积(通常在舒张期末)与最小容积(通常在收缩期末)之间的差异，超声心动图通过扫描获得的几何信息，包括了 M 型超声

(一维)的心室直径(称作内径)、二维超声的心室面积、三维超声记录的心室容积，无论是哪种扫查方法获取的几何信息，均需要将其计算为容积。M 型超声与二维超声将左心室假设为某一种几何模型，运用数学公式计算左心室容积。计算过程会产生一定的误差，因此三维超声的优点是不需要几何假设，减少了计算误差。

左心室整体收缩功能指标如下：

一、M 型超声 Teichholz 校正公式

简便的计算方法为 M 型超声与二维超声。最为简单的测定可用 M 型超声，仅需测量一条径线。M 型超声心动图测量的是左心室的短轴内径，仅以简单的球形几何假设，由直径粗略计算出左心室容积(V)：$V=D^3$(单平面面积长度公式)，式中：D=左心室内径，因该法计算的误差较明显，通常以 Teichholz 校正公式来计算：$V=[7.0/(2.4+D)]\times D^3$。不过，当患者出现室壁节段运动异常时，M 型超声的计算结果则很不准确了。

二、二维超声改良 Simpson 法

二维超声测量与计算心室容积也有多种方法，目前常用的是改良 Simpson 法，原理是把左心室分割为许多薄片，用单平面面积长度法(心尖四腔观)或用双平面面积长度法(心尖四腔观加心尖两腔观)，将每个薄片的体积叠加在一起以获得左心室容积。尽管二维超声模拟的数学几何容积有一定误差，但是较 M 型超声更接近于左心室的实际容量。用二维超声测量心功能，首先要获得清晰的收缩期末与舒张期末图像，经图像回放，用计算机勾画出心内膜。比较心室最大容积与最小容积的差异，常依据固定轴参考系统来分析，即以心脏以外的某些标志(如图像上的标志线、扇形线等)为准，将收缩与舒张两期图像重叠，观察收缩期末与舒张期末的室壁运动变化。

三、左心室整体收缩功能指标

获得左心室内径、面积或容积的基础数据后，就能计算出左心室的收缩功能参数，计算左心室短轴缩短率(FS)、每搏量(SV)、心排血量(CO)、左心室射血分数(LVEF)等的公式如下：

左心室短轴缩短率(FS)(单位：%)=[左心室舒张期末内径(Dd)－左心室收缩期末内径(Ds)]/Dd×100%

SV(单位：ml/次)=收缩期末容积(EDV)－舒张期末容积(ESV)

射血分数(EF)(单位：%)=每搏量 SV/舒张期末容积 EDV×100%

CO(单位：L/min)=SV×心率

心指数(CI)[单位：L/(min・m^2)]=CO/体表面积(BSA)

每搏量为每一次心跳从左心室射出的血液量，正常人的范围为 60～80ml；心排血量为左心室每分钟射出的血液量，心力衰竭时每搏量及心排血量均降低，正常范围为 5L/min(4.5～6L/min)，心力衰竭时可达 2.5L/min 以下；心指数是把心排血量

用体表面积校正的结果，普通身材的成年人体表面积为1.6～1.7m²，心指数为3.0～3.5L/(min·m²)；射血分数为每搏量与左心室舒张末期容积的比值，是目前心血管临床常用的左心室功能观察指标之一，多数文献与专著认为，左心室整体收缩功能异常时，射血分数<50%；左心室短轴缩短率(FS)的计算原理近似于射血分数，在一定程度上也反映了左心室的收缩，其正常值为28%～35%。射血分数不能提供心肌机械运动的内在信息。另外，射血分数反映的是心肌多个区域的总和而不是局部功能。

从理论上来讲，左心室泵血是由左心室前负荷、后负荷和心肌收缩力共同作用下产生的，因左心室的整体收缩功能参数反映的是左心室的心泵功能状态。心肌收缩性是心脏的重要生理功能，心导管测量的左心室内压力上升的最大速率(dp/dt)也反映心肌的收缩功能，但是过去须通过心导管测量，目前可以利用连续波多普勒测量二尖瓣反流流速曲线加速段最大上升速率，无创伤性测得的dp/dt与心导管测量的左心室压力最大上升速率相关性较好。

四、左心室局部收缩功能指标

了解左心室局部收缩功能的简便方法就是观察左心室的节段运动，通常根据美国超声心动图学会的16节段分类法分析室壁运动，值得注意的是中国人右冠状动脉(RCA)供血区域较西方人宽广，RCA主要供应下壁与后壁。采用室壁节段运动记分法对左心室节段运动进行半定量分析的方法：

室壁节段运动指数(WMI)：正常运动=1分；运动减弱(hypokinesis)=2分，收缩期心内膜移位减低；运动不能(akinesis)=3分，收缩期心内膜无移位或室壁无增厚；反常运动(dyskinesis)=4分，收缩期心内膜向外移位或室壁变薄。WMI=总积分和/16(节段总数)。

正常人心脏的心肌纤维分布存在走行上的差异，左心室的心肌分为长轴方向的纵行肌纤维，与短轴方向的环行肌纤维。正常人左心室从基底段至心尖段存在运动幅度与速度逐渐减低的差异。正常人左心室节段收缩的差异可能与心肌带的扭转运动程度不均一有关。当冠心病心肌缺血时，缺血的左心室节段运动减弱，未发生缺血的左心室节段运动则不减低，形成了左心室局部功能异常的状态。在发生心肌梗死的心肌节段，心肌收缩明显降低，局部心室节段的功能显著减低。尽管扩张型心肌病患者心脏运动比正常人减低，但是扩张型心肌病的心肌运动节段并不是一致地“运动普遍减低”，而是大多数心肌节段运动明显降低，还有一部分心肌呈运动幅度相对增强，这一部分心肌可能通过代偿性运动相对增强来维持扩张型心肌病患者达到一定水平的心脏泵血需求。

五、实时三维超声心动图测量左心室功能

采用矩阵超声探头与三维空间定位技术，能够实时地显示心脏的立体结构。实时三维超声操作简便、成像迅速，无需依赖心腔几何形状的假设，即能准确测量左心室的容积及功能，且测量精确度不受室壁运动异常的影响。可沿左心室心内膜面按

照左心室的实际形状来采集、计算，故测定结果准确、重复性较好。实时三维超声可测定左心室舒张期末容积（EDV）、左心室收缩期末容积（ESV）、左心室射血分数（EF）。也可测得左心室 17 节段容积曲线、根据局部心肌节段容积变化百分率（EDV%），计算出 16 个心肌节段的左心室局部射血分数（regional ejection fraction，REF）。实时三维超声心动图计算左心室质量也很准确，即使在左心室肥大和左心室形状不规则的患者，实时三维超声也显示出其准确性和良好重复性。

一些心脏超声分析技术就是设计用于检测局部心室功能的，如组织多普勒技术、组织多普勒成像技术（也称定量组织速度显像，quantitative tissue velocity imaging，QTVI）、斑点追踪技术（speckle tracking imaging，STI）。另外，实时三维超声心动图技术也能测定局部左心室功能。组织多普勒、斑点追踪、速度向量成像技术均是在二维超声显示的基础上，采用各自的成像原理，获取局部心肌节段的速度曲线、应变和应变率曲线。实时三维超声心动图则能同时获得 17 个心肌节段的速度曲线、应变和应变率曲线。正常人左心室各心肌节段长轴运动的收缩期峰值速度、应变呈从基底段到心尖段逐渐递减的趋势；正常人内膜下心肌的应变（无论是长轴或是环向方向）均明显大于外膜下心肌，即正常心肌的应变呈现出内膜下心肌与外膜下心肌的跨壁梯度。在各种心脏病状态下，左心室各节段的收缩期峰值速度及位移均减低。近年来认识到组织多普勒技术，同样受角度依赖性影响，对心尖等部位的检测准确性和重复性较差；采用实时三维超声技术能进一步提高心肌节段的检出率，能描绘同一个心动周期内左心室 17 个（或 18 个）心肌节段的局部容积曲线，用于测定心室局部容积与局部射血分数。检测局部左心室功能的各种超声新技术不仅能测量心肌的收缩功能，还能显示左心室各部的同步性，检出心室运动是否同步；实时三维超声经计算左心室每个节段的容积，绘制该节段的时间-容积曲线，以心动周期中各个心肌节段达到最小容量的时间间期，来判定左心室的收缩是否同步；通常以各个心肌节段达最小容量时间的标准差大小来表示左心室收缩不同步的程度。目前临床能应用实时三维超声选择同步化治疗的患者、评价治疗的效果。牛眼图是在实时三维超声显像的基础上，以彩色牛眼图的方式自动将左心室 17 个心肌节段描绘于一个圆形平面图上，显示 17 个（或 18 个）心肌节段运动的分布，直观地反映了心肌节段运动幅度变化的方法。它能定量分析左心室心肌各节段的运动状态，操作者只要阅读牛眼图心肌节段颜色分布，就可立即获悉室壁运动异常的范围，简便地了解异常节段的空间分布。

第六节　超声心动图测定左心室舒张功能

左心室舒张功能包括心肌的主动松弛（也有称“舒缓”、“弛缓”，英文术语为 relaxation）与心室的充盈。左心室主动松弛及充盈的损害均可造成舒张功能异常。目

前采用超声心动图方法测定左心室舒张功能已经成为心脏病诊断中的重要内容之一。很多心脏疾病，如慢性心功能不全、冠心病、高血压、肥厚性心肌病、心包疾病等均会引起。另外糖尿病也可引起左心室舒张功能异常。

左心室舒张功能受损时心肌细胞内钙转运异常导致胞质舒张期钙浓度的增加、钙离子平衡异常，以致舒张期 Ca^{2+} 超载降低了主动松弛，增加了心室的僵硬度。心肌细胞的骨架蛋白如微管、中间肌丝、微肌丝等的异常改变是影响舒张功能的重要因素，此时，同型肌联蛋白(titin)亚型(N2B)显性表达明显增加。心肌的松弛是一个耗能的过程，心肌松弛时，Ca^{2+} 被摄入肌质网、ATP 和受体蛋白被磷酸化，当心肌缺血缺氧或能量代谢障碍时，心肌的松弛过程就会发生障碍。再者，肾素-血管紧张素系统、交感神经系统等神经体液因子也与心肌舒张功能改变有关。此外，心脏的前负荷、后负荷及心包、心房等因素也可能限制或减少心室的充盈，均可导致左心室舒张期末压升高。

一、常规脉冲多普勒二尖瓣血流流速曲线

受检查者取平卧或左侧卧位，取心尖二腔观或心尖四腔观。将脉冲多普勒取样容积置于左心室内据二尖瓣环约 1cm 处，记录二尖瓣血流流速曲线。测量指标：①舒张早期血流峰速度(E)与舒张晚期血流峰速度(A)的比值(E/A)，正常情况下 $E/A>1$。左心室松弛异常时，E 降低而 A 代偿性增高，$E/A<1$；②E 峰减速时间(decelerating time, DT)，如果左心室顺应性降低或左心房压力明显增高，则快速充盈 DT 缩短，DT 和肺毛细血管楔压(PCWP)存在很好的负相关关系，$DT<130$ ms 提示 $PCWP>20mmHg$。

多普勒超声评价左心室舒张功能异常，根据病程主要分为三种形式：

(一) 左心室充盈的减低(轻度舒张功能减低)

左心室舒张功能受损的最早表现为左心室充盈减低，需要由心房加强收缩，来代偿舒张早期的心室充盈不足。多普勒超声可见二尖瓣血流 E 峰降低、A 峰增高、$E/A<1$、肺静脉血流 S 峰增高，D 峰减低，其左心房大小和功能通常正常。

(二) 左心室充盈假性正常化(中度舒张功能减低)

左心室充盈的减低，由于左心房加大收缩，使左心房压力明显上升，舒张早期房室间的压力梯度增高，舒张早期充盈率增加致二尖瓣口血流流速曲线貌似正常，称为“假性正常化”。表现为：E/A、$E/A>1$、DT 正常或缩短，等容舒张时间(IVRT)较轻度舒张功能减低组缩短，可用肺静脉血流流速曲线反向 Ar 波增大来做鉴别，组织多普勒二尖瓣瓣环舒张速度相对不受“假性正常化”的影响，也可用于鉴别诊断。

(三) 限制型左心室充盈异常(重度舒张功能减低)

因心室的僵硬度显著增加，左心房压进一步升高，致左心室舒张期末压增高，因此在舒张早期房室之间的压力很快达到平衡状态，产生高尖且短暂的 E 峰，E/A 显著增加($E/A\geqslant2$)，A 峰减低甚至消失，IVRT 延长，DT 缩短。E 峰速度是心力衰竭患者预后的独立预测因子。

二、肺静脉血流流速曲线图

测定肺静脉血流收缩期最大流速(S),舒张期最大流速(D),左心室舒张功能减低可导致 S/D 增高。正常人 S 波与 D 波大致相似(S/D)的正常值为 50 岁以下 1.0±0.3;50 岁以上 1.7±0.4;肺静脉心房收缩波称为 Ar 波(也称 Pva、AR 波)是观察左心室舒张功能的主要指标。正常时 Ar 波流速较低,持续时间短。Ar 波流速>35cm/s,或者 Ar 时间间期>二尖瓣血流 A 波持续时间 30ms,均提示左心室舒张期末压增高。尽管二尖瓣血流图能够敏感反映早期左心室舒张功能异常,却不能鉴别假性正常化时的舒张功能减低;而肺静脉血流在左心室舒张功能异常的早期(左心房压处于代偿阶段)常无明显变化,但随着舒张功能的减低,左心室舒张期末压升高,S 波逐渐变得低钝,S/D<1,Ar 波时间间期延长、幅度增加。肺静脉血流流速曲线波,尤其是 Ar 波的变化特点有助于判定患者的二尖瓣血流流速曲线是否存在假性正常化。

三、组织多普勒二尖瓣瓣环速度

测定组织多普勒二尖瓣瓣环舒张早期速度(e′)和舒张晚期速度(a′);舒张功能不全时,二尖瓣环 e′/a′<1。e′幅度随着左心室舒张功能损害程度的加重而变小,e′与心肌松弛时间常数(Tau)之间具有良好的相关性。

组织多普勒二尖瓣瓣环舒张运动受左心室充盈和左心房压的影响相对小一些,故用于检测假性正常化的舒张功能减低。二尖瓣口血流频谱 E 波速度与组织多普勒瓣环 e′比值(E/e′)与平均肺毛细血管楔压相关良好,可用于估测左心室舒张期末压,E/e′(侧壁)>10 或 E/e′(间隔)>15 提示左心室舒张期末压升高;E/e′<8 提示左心室舒张期末压正常。小于 8 可视为平均左心室舒张压正常,大于 15 为左心室充盈压升高。肺动脉楔压(PAWP)指肺毛细血管内的压力,此压力与左心房压基本相等,是左心前负荷的重要指标,当左心房压力超过 20mmHg 可引起肺淤血;超过 30mmHg,发生肺水肿。右心房压过高可导致体循环淤血,临床上就会发生充血性心力衰竭。可以通过 E/e′比值估测左心室舒张期末压(LVEDP):LVEDP(mmHg)=0.987E/e′-4.229,证实 E/e′比值能应用于临床估测 LVEDP。但是在而后的文献报道中,均未能证实超声 E/e′比值能够准确估测左心室舒张期末压。

四、M 型彩色多普勒测定舒张早期血流传播速度

M 型彩色多普勒测定舒张早期血流传播速度(flow propagation velocity, FPV;也可以 *V*p 表示),其原理是用 M 型彩色多普勒超声模式记录经二尖瓣流入左心室的彩色血流,测定彩色流入血流的斜率,获得流入血流在心室腔内的传播速度。

它反映了舒张早期左心室流入血流在心室腔内的空间-时间分布,由于是以 M 型超声模式显示,其图像的 x 轴为时间(ms),y 轴为距离(cm),通过阅读 M 型彩色多普勒超声图像,各家报道的正常值为>-45~-55cm/s,临床应用时,常以 Vp<45cm/s 作为判定左心室舒张功能降低的标准。

当舒张功能减低时，舒张早期流入左心室的血流传播速度降低，测定二尖瓣舒张早期血流的传播速度（*V*p）还可用于识别二尖瓣假性正常化，且 *V*p 具有不受前负荷影响的优点，*V*p 与心导管所测得的时间常数 Tau 和峰值 d*p*/d*t* 相关良好，*V*p 在一定程度上反映了左心室松弛功能的变化。但彩色 M 型超声为单声束（一维超声）扫描，受取样线的限制，且方法不统一，易受到测量方法学的影响，使彩色 M 型超声左心室血流传播率不易精确测得；测值变异性较大，重复性较差，也妨碍了其临床的推广应用。

（陈　明）

参考文献

1 Lang R M, Mor-Avi V, Dent J M. Three-dimensional echocardiography: Is it ready for everyday clinical use? *JACC*, 2009, 1(2): 114～117

2 Corsi C, Lang R M, Veronesi F, et al. Volumetric quantification of global and regional left ventricular function from real-time three-dimensional echocardiographic images. *Circulation*, 2005, 112(8): 1161～1170

3 刘怡，陈明，郑建华，等. 实时三维超声分析扩张型心肌病心肌节段运动的差异性. 中国超声医学杂志，2007，23：593～595

4 Ndrepepa G, Mchilli J, Martinoff S, et al. Evolution of left ventricular ejection fraction and its relationship to infarct size after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 149～156

5 Bruyne B D, Heydrickx G R. Changes in infarct size and left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 157～158

6 Masutani S, Little W C, Hasegawa H, et al. Restrictive left ventricular filling pattern does not result from increased left atrial pressure alone. *Circulation*, 2008, 117: 1550～1554

7 Little W C, Oh J K. Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care. *Circulation*, 2009, 120: 802～809

8 Opdahl A, Remme E W, Helle-Valle T, et al. Determinants of left ventricular early-diastolic lengthening velocity: independent contributions from left ventricular relaxation, restoring forces, and lengthening load. *Circulation*, 2009, 119: 2578～2586

9 Garcia M J. Comprehensive echocardiographic assessment of diastolic function. *Heart Fail Clin*, 2006, 2(2): 163～178

10 Nagueh S F, Appleton C P, Gillebert T C, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2009, 22(2): 107～133

第六章 血管超声学

彩色多普勒超声不仅能显示病变血管解剖的改变，而且能形象地直观显示病变血管的方向、速度、范围及有无血流紊乱和异常通路等，且无创伤性，目前已成为诊断血管疾病的重要检查手段。

第一节 颈部血管超声特征

一、正常颈部动脉超声表现

（一）颈动脉超声特征

（1）颈动脉管径左、右对称，管壁分为三层结构，由内膜、中层和外膜三层组成。内膜回声较低，纤细光滑，连续性好，呈线状光带，中层为弱回声带，是三层中较宽的一层，外膜为血管壁最外层，呈明亮光带，管壁总厚度约0.1cm。

（2）颈动脉血流为层流，流向头侧，并充盈于整个管腔，仅在颈总动脉分叉处和颈内、外动脉起始部可见轻度紊乱的血流信号。管腔中央为色彩明亮的高速血流，靠近管壁为色彩暗淡的低速血流。

（3）颈内动脉循环阻力小，收缩期流速曲线上升陡直，而舒张期下降缓慢，整个舒张期均有较高的血流信号；颈外动脉循环阻力大，收缩期流速曲线上升陡直，而舒张期下降也快，即舒张期仅有较少的血流信号。颈总动脉具有上述两者的特征，循环阻力介于两者之间，收缩期有两个峰，整个舒张期存在血流信号。

颈总、颈内、颈外动脉三者血流速度比较，收缩期峰值流速（SPV）依次为颈总＞颈外＞颈内，而舒张期末流速（EDV）则是颈内＞颈总＞颈外。

（二）指数和比值

根据多普勒流速曲线分析所测量的血流参数，计算以下指数和比值：

（1）阻力指数（RI） 计算方法为（SPV－EDV）/SPV。颈总、颈内、颈外动脉的血流阻力指数比较依次为颈外＞颈总＞颈内。正常颈动脉阻力指数为0.5～0.75，

若 RI>0.75，提示外周阻力增加，<0.5 则表示降低。

（2）颈内动脉与颈总动脉收缩期峰值流速之比（V_{ICA}/V_{CCA}） 正常者<0.8；>1.5～1.8 提示狭窄程度达 50%，>1.8 则狭窄程度>60%，该指标对判断管腔狭窄程度有一定价值。

（三）椎动脉超声特征

（1）管壁整齐，腔内为无回声区，有轻微搏动。椎动脉椎间段因穿越横突孔仅在横突间隙分节段显示，在其前方有椎静脉伴行。椎动脉内径测值左侧、右侧管径可不相同，一般多见左侧>右侧。

（2）椎体横突之间彩色超声显示椎动脉呈节段性红色血流带，色彩均匀，其血流方向与同侧颈动脉相同。

（3）椎动脉血流流速曲线与颈内动脉相似，都为低阻型，其不同点是收缩期峰值流速及平均流速比颈内动脉低。

二、颈动脉硬化性闭塞症

（一）病理特征

颈动脉硬化性闭塞症，好发于颈总动脉分叉处和主动脉弓的分支部位，约占颅内、外动脉闭塞性病变的 80%。颈内动脉颅外段一般无血管分支，一旦发生病变，随着病程的进展，可以使整条颈内动脉闭塞。本病主要的病理变化是动脉内膜类脂质的沉积，逐渐出现内膜增厚、钙化、纤维化，继发血栓形成，致使管腔狭窄、闭塞。粥样硬化斑块多发生在颈总动脉近分叉处，其次为颈内动脉起始段及颈总动脉，颈外动脉起始段较少见。

（二）超声特征

1. 直接征象

（1）动脉内膜面粗糙 早期的动脉硬化仅表现为中层增厚，只有少量类脂质沉积内膜，形成条带，呈线状弱回声，贴附在内膜上形成内膜局限性增厚，IMT 增厚。部分病变处动脉内膜回声增强，连续性较差，有中断现象。

（2）粥样硬化斑块形成 斑块形态多不规则，可以是局限性或弥漫性分布：

1）早期类脂质积聚，局部轻微隆起、增厚，内膜光滑，呈均匀的低回声为扁平斑；斑块内部呈弱回声或等回声者为软斑。产生动脉硬化软斑时使用正常检查条件常不易显示。

2）管壁呈不均匀增厚，增厚的局部可伴粥样硬化斑块，斑块呈纤维化、钙化，内部回声增强，后方伴声影者为硬斑。

3）斑块较大，基底较宽，斑块表面出现形似“火山口”的壁龛影为溃疡斑。

4）斑块内有出血时，表现为内部出现不规则的低回声区。

如动脉硬化斑块的强回声位于血管前壁，则后壁的软斑块也难以发现。其原因是位于血管前壁硬化硬斑对入射声束的衰减，影响血管后壁的显示。

（3）轻度狭窄者可无明显的湍流，中度狭窄或重度狭窄表现为血流束在狭窄处突然变细，呈五彩镶嵌色。完全闭塞者则闭塞段管腔内无血流信号，靠近闭塞上端

血流流速减低，并且可出现逆流或涡流。

由于颈总动脉与颈内动脉颅外段常无血管分支，一旦发生严重病变，往往导致整条动脉闭塞，而一般不表现为局限性闭塞。

(4) 颈动脉轻度狭窄的频带轻度增宽，峰值流速无明显变化或轻微加快。中度以上狭窄表现为流速曲线下方充填，峰值与舒张期末流速加快。严重狭窄时近端血流阻力增大，闭塞段管腔内不能引出多普勒血流信号。

(5) 颈动脉狭窄程度的多普勒诊断标准

1) 内径减少 0～50%(无血流动力学意义狭窄)：收缩期峰值流速小于 120cm/s；曲线下窗口存在。

2) 内径减少 51%～70%(中度狭窄)：收缩期峰值速度大于 120cm/s；舒张期末流速小于 40cm/s；曲线下窗口消失；颈内动脉收缩期峰速与颈总动脉之比小于 2。

3) 内径减少 71%～90%(严重狭窄)：收缩期峰值流速大于 170cm/s；舒张期末流速大于 40cm/s；曲线下窗口消失；颈内动脉收缩期峰值与颈总动脉之比大于 2。

4) 内径减少 91%～99%(极严重狭窄)：收缩期峰值流速大于 200cm/s；舒张期末流速大于 100cm/s；曲线下窗口消失；颈内动脉收缩期峰速与颈总动脉之比大于 4。

5) 内径减少 100%(闭塞)：闭塞段可见血栓回声；闭塞段管腔内无血流信号；同侧颈总动脉舒张期无血流信号，甚至出现反向血流。

2. 间接征象

(1) 继发血栓形成，血栓的回声水平取决于血栓的发生时间。急性血栓呈现很低的回声，甚至二维声像图也难以发现，需借助彩色血流显像加以证实。随着血栓时间的延长，血栓回声水平逐渐增强。

(2) 颈总动脉闭塞或重度狭窄，可引起同侧颈外动脉的血液部分或全心动周期逆流入颈内动脉。

三、正常颈内静脉超声表现

(1) 颈内静脉位于颈动脉外侧，横断面管腔呈椭圆形，管壁回声低而薄，三层结构分界不清，为一清晰光带。探头稍加压管腔即可闭合，随呼吸管腔有膨胀与缩小变化，实时显像下有时可见瓣膜启闭活动。

(2) 静脉腔内显示单一方向的回心血流，彩色血流方向与颈总动脉相反。

(3) 多普勒流速曲线呈向心方向双峰型，近心端可出现双向三峰型。静脉血流受呼吸影响较大，流速低，持续全心动周期。

第二节 腹部大血管超声特征

一、正常腹部动脉超声表现

（一）腹主动脉

（1）位于腹正中线略偏左侧，呈圆管状结构，自上而下略见变细。近膈肌处腹主动脉所处位置最深，其内径也最宽。当其逐渐下降时，位置也沿着脊柱前方逐渐趋向表浅，并向腹壁靠近，内径也同样渐次地稍有缩小。

（2）管壁厚而均匀，内膜回声连续而光滑。有与心搏一致的搏动节律。后方紧贴脊柱。当腹主动脉弯曲时，纵切面有时不能显示其全貌，横切面扫查很容易追踪其走行。

（3）正常成人腹主动脉近段（近膈肌处）为 2.0～2.5cm，中段（在肾动脉以下胰腺水平）为 1.6～2.2cm，远段（近分叉处）为 1.3～1.7cm。

（4）正常腹主动脉及其分支的彩色多普勒血流特征与探头扫查方法有关。管腔内的血流显示为红色（朝向探头）或蓝色（背离探头）。彩色具有明显的搏动性，且管腔中心色彩较淡而明亮（血流速度快）。在血管的弯曲处（特别在脾动脉）由于血流方向改变，彩色也可能改变，不可误认为异常。

（5）正常腹主动脉血流流速曲线收缩期呈陡直上升尖峰窄带正向波形，舒张期流速较低，从上到下流速有下降趋势。

（二）腹腔动脉

（1）为腹主动脉的第一个不成对脏支。纵切面可见在肝左叶的后方，相当于胰腺上缘处呈一条粗而短的管状无回声区，从腹主动脉前壁向上呈角状突起，上端常微倾向头侧。

（2）横切面在胰腺上缘后方可显示一短小的管状无回声区，自腹主动脉前壁发出，斜向右侧相当于肝左叶后方进行分支。

（3）腹腔动脉与其主要分支肝动脉及脾动脉的关系犹如倾斜的“Y”形。有 3 个主要分支：肝动脉、脾动脉及胃左动脉。

（4）正常腹腔动脉内径为(0.57±0.66)cm。腹主动脉实质性脏器分支（腹腔动脉及肝、脾动脉等）流速曲线为低阻型，舒张期血流为持续性。

（三）肠系膜上动脉

（1）为腹主动脉的第二个不成对脏支。纵切面约在腹腔动脉起点下几毫米至 1cm 处的腹主动脉前壁分出，斜向足侧，并紧挨腹主动脉前方几毫米处与其平行向下行走，与腹主动脉前壁间的角度正常不应超过 30°。向足侧行进时，从实时声像图上可观察到其位置在胰腺及脾静脉后方通过，继则跨越左肾静脉前方，经胰腺钩突前

面及十二指肠第三段前面，分布在肠系膜及小肠。

（2）膜上动脉内径与进食有密切关系，空腹时内径为（0.6±0.09）cm，进食后管径可增加12%±6.8%。

（3）肠系膜上动脉血流流速曲线间于腹主动脉和腹腔动脉之间。

（四）肾动脉

（1）均从横断面进行观察，在第1、第2腰椎水平为起自腹主动脉两侧的细管状结构，右肾动脉的起点要比左肾动脉稍低一些。

（2）右肾动脉较长而细，通过下腔静脉后面而进入肾门。左肾动脉从腹主动脉分支后，直接进入左肾。

肠系膜下动脉与精索内动脉（卵巢动脉）：由于血管内径较细，特别在前方肠管气体干扰下，声像图上常不易显示。

二、腹主动脉瘤

（一）病理特征

腹主动脉瘤是指腹主动脉壁局部异常扩张，是最常见的动脉瘤之一。可由多种病因所致，如动脉粥样硬化、外伤、感染、囊性中层坏死、梅毒、马方（Marfan）综合征、先天性异常等。其中最常见的原因是动脉粥样硬化，约占95%。基本病理改变是动脉壁中层弹力纤维损伤、变性、断裂、形成瘢痕组织，动脉壁失去弹性，在血流冲击下逐渐膨大，形成动脉瘤。根据动脉瘤结构，可分为三类：①真性动脉瘤；②假性动脉瘤；③夹层动脉瘤（夹层分离）。

（二）超声特征

1. 真性动脉瘤

（1）直接征象

1）腹主动脉失去正常形态，管腔内径大小不一，常向一侧突出。当动脉四周管壁均受损时，局部血管常呈梭状扩张。腹主动脉病变处的前后径显著大于两端正常部位，内径＞4cm。

2）可见有与心律同步的搏动，病变区前后壁边界清，后方可有增强效应，在其周围未见正常腹主动脉声像。

3）扩张的后壁与其两侧端的腹主动脉前后壁相连接。

4）动脉瘤内收缩期呈现与腹主动脉相连续的暗红色血流信号，边界欠规整，形态因血管腔的大小和有无血栓而异。动脉瘤内呈低速血流充填，发生闭塞时，则无血流信号。

（2）间接征象

1）动脉瘤内血栓形成，多数腹主动脉瘤的内壁并发附壁血栓。

2）主动脉分支受累，造成受累支狭窄，甚至闭塞。

2. 假性动脉瘤

（1）腹部外伤时，因血管破裂而形成血肿。在腹主动脉旁显示厚壁无回声区，厚壁回声不均匀，由外向内回声逐渐减弱，与主动脉壁不连续，搏动不明显。

（2）收缩期可见五彩镶嵌的高速血流信号经破口进入瘤体，舒张期从破口再流向腹主动脉，瘤体内可形成红、蓝相间的涡流。取样容积置于腹主动脉破口处，可获得高速湍流。

三、正常腹部静脉超声表现

（一）二维声像表现

1. 下腔静脉及其主要属支

（1）下腔静脉　位于腹主动脉的右侧，管壁随心脏舒缩而有明显波动。管腔内呈无回声，下腔静脉从两侧髂总静脉汇合处开始，越往上行，其内径也稍增宽，通过胰头及肝脏后方和下腔静脉窝，穿过膈肌裂孔进入右心房。正常成人下腔静脉内径近心段为 2.0～2.4cm，中段（肾动脉水平）为 1.9～2.1cm，远心段（髂总静脉汇合处水平）为 1.7～1.9cm。

（2）髂总静脉　于第 5 腰椎前方可见有左、右髂总静脉在此汇合形成下腔静脉。

（3）肾静脉　一般采用横切面观察。右肾静脉较为细短，很快即流入下腔静脉，左肾静脉由于收纳左精索静脉、左肾上腺静脉及左膈下静脉的血液，经肠系膜上动脉后方越过腹主动脉前壁而注入下腔静脉，故常较长而粗，易为超声显示。

（4）肝静脉　一般采用右肋缘下斜切观察。肝静脉壁较纤薄，大部分管壁难与肝组织回声相区分，只在近下腔静脉处，管壁为等回声或稍高的回声，呈细线状。正常肝左静脉内径为 0.5～0.9cm，肝中静脉内径为 0.5～0.9cm，肝右静脉内径为 0.4～0.9cm。

2. 门静脉系统

（1）门静脉　门脉主干在胰头、颈交界处的后方，由脾静脉和肠系膜上静脉汇合而成，在第一肝门处，分为左、右两支。进入肝实质后再反复分支，右支分为右前支和右后支，右后支再分为下段支和上段支，左支分为左外支和左内支，左外支再分为上段支和下段支。门脉管壁较肝静脉厚，表现为管壁回声较强，管腔内为无回声。门脉主干内径≤1.2cm。

（2）脾静脉　横切面扫查显示脾静脉位于胰腺后方，其后方为肠系膜上动脉、腹主动脉横断面及脊柱横断面。脾静脉是胰腺定位的重要标志。脾静脉内径比脾动脉大 1 倍，正常为 0.5～0.7cm。

（3）肠系膜上静脉　肠系膜上静脉为一条较为细小的管状无回声区，于胰颈后方与来自左侧的脾静脉汇合。

（二）彩色多普勒表现

下腔静脉及其属支的彩色多普勒表现为流速低而较恒定的彩色血流信号，受呼吸和心动周期的双重影响，彩色有轻微变化。

门静脉系彩色多普勒表现为血流主要随心动周期变化，门脉主干及左、右分支内充填均匀一致的彩色血流信号，彩色随探头位置不同而异，但均为进肝血流。

（三）多普勒流速曲线表现

下腔静脉及其属支的血流流速曲线变化与静脉腔内压力变化曲线一致。血流

流速曲线自近心端向远端波动逐渐减弱，以致转为速度较均匀的流速曲线。

门静脉系血流流速曲线呈向肝性连续性低速血流，流速曲线随呼吸变化而稍有起伏。门静脉平均血流速度为(15.2±2.9)cm/s。

第三节　四肢血管超声特征

一、正常四肢动脉超声表现

(一) 二维声像表现

声像图上可显示两条平行光带组成的管腔结构，探头加压不易被压瘪。动脉内径由近至远逐渐变细，管壁依次变薄。较大的动脉二维图像可清晰显示动脉壁的三层结构。内膜光滑，呈线状的弱回声带，中层回声较低，外膜呈明亮的光带。动脉管腔内为血液，呈均匀的无回声。

(二) 彩色多普勒表现

正常下肢动脉管腔内充满血流信号，收缩期流速高而色彩明亮，舒张期流速低而色彩暗淡。由于舒张早期出现彩色逆转，因此，管腔内血流信号呈现“红-蓝-红”的快速转变。在较大动脉的分叉处可出现彩色倒转的涡流信号。

(三) 多普勒流速曲线表现

正常下肢动脉的多普勒流速曲线为典型的三相波型。流速曲线开始为心脏收缩引起的高速前向血流，接着为舒张早期的反向血流，最后为舒张中、晚期的前向低速血流。舒张早期反向血流的存在是正常四肢动脉最重要的特征，而这个反向血流表示正常四肢动脉循环阻力相对较高。

正常下肢动脉由近至远，管腔逐渐变细，收缩期血流速度呈递减趋势。

(四) 四肢动脉的血流特点

(1) 动脉的血流速度从近侧至远侧，流速逐渐递减。

(2) 股深动脉、肱动脉主干管径短粗，很快分出许多分支至周围组织，外周阻力较低，而表现为中等阻力血管特征，收缩期频带较宽；舒张早期无反向血流或反向峰较小，舒张中晚期流速较快。

(3) 随年龄增长，血管顺应性降低，血流速度减慢，舒张早期逆向血流消失，呈单相波。

(4) 同龄男性舒张期流速较同龄女性高。

二、四肢动脉硬化性闭塞症

(一) 病理特征

周围动脉硬化性闭塞症为动脉内膜粥样硬化斑块、钙化和纤维化管腔狭窄，继

发血栓形成引起的慢性闭塞性疾病，多发生于大、中型动脉分叉部。糖尿病患者出现下肢粥样硬化病变较非糖尿病患者年龄小，病变多见在膝关节以下中、小型动脉如胫前、胫后、足背动脉。其主要病理变化是动脉内膜或中层发生的退行性变和增生过程，最后导致动脉失去弹性，管壁增厚变硬，管腔狭窄缩小。

（二）超声特征

1. *二维声像表现* 显示病变部位的动脉中内膜增厚，回声增强，局部亦可弥漫性增厚。动脉内壁可见大小不等、形态各异的强回声斑块，后方伴声影，大小不等。可单发也可多发。如动脉闭塞，则管腔内被不均匀中等回声所占据。

2. *彩色多普勒表现* 可见管腔内血流束变细，狭窄处和靠近其下游呈现花色血流信号。若动脉闭塞，则管腔内无血流信号，而闭塞远段血流束变暗。

3. *多普勒流速曲线表现* 狭窄处血流速度加快，舒张期反向波峰速降低或消失。闭塞段动脉管腔内不能引出多普勒流速曲线。

三、正常四肢静脉超声表现

1. *二维超声表现* 正常四肢静脉管腔显示清晰，内壁光滑，连续性好，壁薄，探头加压后管腔可被压瘪或消失，管腔内为无回声。一般静脉内径大于伴行动脉的内径，且随呼吸运动而变化。在深吸气或瓦尔萨尔瓦动作（Valsalva maneuver）时，静脉内径增宽。瓣膜的数量从近端到远端是逐渐增多的，部分人所能看到管腔内的瓣膜，经常发生于股总静脉及大隐静脉。正常瓣膜纤细，绝大多数呈双瓣型。

2. *彩色多普勒表现* 正常四肢静脉内显示单一方向的回心血流信号，呈持续性且充盈于整个管腔。挤压远端肢体静脉时，管腔内血流信号增强，而当挤压远端肢体放松后或瓦尔萨尔瓦试验时则血流信号暂时中断或出现短暂的反流。

3. *多普勒流速曲线表现* 正常四肢静脉血流流速曲线特点是随呼吸运动变化的单相血流（回心血流）。深吸气或做瓦尔萨尔瓦试验时，大、中静脉内血流停止。

正常肢体静脉具有 5 个重要的多普勒流速曲线特征：自发性、周期性、瓦尔萨尔瓦动作血流中断、挤压远端肢体时血流信号增强及单向回心血流。

四、四肢深静脉血栓形成

（一）病理特征

深静脉血栓形成包括两种类型：①血栓性静脉炎；②静脉血栓形成。血栓性静脉炎的病理变化特点是静脉壁由于化学性、机械性、感染性等原因导致炎症反应，组织增厚。血栓与血管壁之间粘连较紧，不易脱落。如为由于血液的高凝状态和静脉血流滞缓而产生血栓。血栓与血管壁仅有轻度粘连，而容易脱落，亦易引起肺栓塞。

深静脉血栓形成在临床上以下肢发病多见。其血栓形成的 6 个主要部位依次为：小腿肌肉内小静脉、胫后静脉、腘静脉、股深静脉末端、股总静脉和髂外静脉，髂外静脉特别易发。依血栓形成的部位分为两类：①周围型；②中央型。

（二）超声特征

1. *急性血栓* 指 2 周以内的血栓。

（1）二维声像表现

1）血栓形成后几小时到几天以内表现为无回声，1 周后回声逐渐增强呈低回声，边界光滑。

2）血栓处的静脉腔不能被压瘪。

3）血栓在静脉腔内可自由飘动或随近端或远端肢体挤压而飘动。

4）静脉管径明显扩张。

（2）彩色及多普勒流速曲线表现

1）血栓段静脉内完全无血流信号或仅少许血流信号。

2）当血栓使静脉完全闭塞时，血栓近端静脉血流信号增强消失或减弱，而血栓远端静脉流速曲线变为连续性，失去周期性及瓦尔萨尔瓦试验反应减弱甚至消失（均系由于静脉属支所致）。

2. 亚急性血栓　指数周以后的血栓。

（1）二维声像表现

1）血栓回声较急性阶段增强。

2）血栓逐渐溶解和收缩，导致血栓变小且固定，静脉管径也随之变为正常大小。

3）血栓处静脉管腔不能被压瘪。

（2）彩色多普勒表现　由于血栓的再通，静脉腔内血流信号逐渐增多。

3. 慢性血栓　指数月到数年的血栓。

（1）二维声像表现

1）静脉腔内的血栓变为中高回声甚至为高回声，边界不规则。

2）血栓机化导致血栓与静脉壁混为一体，表现为静脉内壁毛糙、部分性或弥漫性增厚。

3）静脉腔内径比正常小，部分可由于静脉结构紊乱而无法被超声辨认。

4）静脉瓣膜增厚、扭曲，活动僵硬或固定。

（2）彩色及多普勒流速曲线表现

1）根据静脉血栓再通程度不同，其内彩色血流信号的充盈程度不一。部分再通者，静脉腔内可见部分血流信号；完全再通者，静脉腔内基本上充满血流信号。

2）静脉瓣膜遭受破坏丧失正常功能，故挤压远端肢体放松后或瓦尔萨尔瓦动作时静脉腔内可见明显的反流信号。

五、下肢深静脉瓣功能不全

（一）病理特征

下肢深静脉瓣功能不全分为原发性与继发性两类，为下肢深静脉瓣膜损害后不能有效地防止下肢血液的倒流，致使下肢静脉内出现异常的血液反流。原发性的病因主要为先天性静脉壁薄弱、扩张、瓣膜发育不良，以及老年静脉壁和瓣膜退行性变；继发性的病因则多为静脉血栓形成后瓣膜粘连损害、活动受限。

（二）超声特征

1. 二维声像表现　原发性深静脉瓣膜功能不全者的静脉管壁无明显异常表现，

管壁光滑、不增厚、连续性好，管腔内呈无回声，管径增宽，瓣膜纤细、活动良好，探头加压易将静脉压瘪。

继发性深静脉瓣功能不全的声像表现类似于慢性血栓形成者。静脉管壁弥漫性不规则增厚，管腔内充满实性回声，管径缩小，静脉瓣叶增厚，活动受限。

2. *彩色多普勒表现* 无论原发性或继发性下肢深静脉瓣功能不全，均表现为挤压远端肢体放松后或作瓦尔萨尔瓦动作时静脉腔内出现反向血流。

3. *多普勒流速曲线表现* 瓦尔萨尔瓦动作后可于多普勒流速曲线上出现反向血流，并可测量每一节段静脉反流的持续时间和反流的峰值流速，借以判断静脉反流的严重程度。

（1）反流时间 瓦尔萨尔瓦动作时，大多数正常人下肢深静脉反流持续时间＜0.5s，少数正常人反流时间为0.5～1.0s。有学者提出膝以下静脉以反流时间＞0.5s，股总静脉、腘静脉以反流时间＞1.0s为阈值判断反流较为可取。

（2）反流峰值流速 正常人静脉反流峰速＜22cm/s。有学者提出用反流时间和反流峰值流速相结合判断程度，以反流时间＞0.5s，且反流峰值流速＞10cm/s，作为判断瓣膜功能不全的标准。反流时间越长，反流峰值流速越大，反流程度越重。

需注意的是，下肢深静脉重度反流时，若受检静脉明显增宽，其反流速度和时间反而会相对降低或减少；下肢出现水肿，并不提示深静脉反流程度更严重；下肢出现溃疡时，往往同时存在浅静脉和（或）穿通支静脉的瓣膜功能不全。

（游宇光）

第七章 血管的生物力学测量

第一节　生物力学一维载荷试验

一维载荷试验是采用外力测试离体受试组织样品的伸长率的测试手段。一维载荷测试仪为一种以机械外力牵拉受试组织，测定一维载荷下受试组织伸长率的装置。通常要先从离体组织上剪切一段受试组织样品，然后将其一端固定于位移器，另一端则与张力换能器连接。在进行血管的载荷试验时，注意要使血管在测试过程中不发生扭曲；测试前要先对仪器进行定标，在确保测量重复性良好后方能使用。测试血管的纵向伸长率，并且能调解牵拉的载荷量，通过仪器测出牵拉后的受试长度变化，最终拟合出受试血管的应力-应变关系曲线。在实验过程对血管标本逐渐加载与卸载，记录卸载血管位移长度。在生物力学一维载荷试验中，取出的血管样品须置于恒温、通氧气的保存液中，以保持血管的活性。组织保存液可采用Krebs溶液。使用时pH保持于7.4，温度37℃，液体放入培养皿中，用细硅管持续通入氧气。

有关腹主动脉纵向牵拉的生物力学实验的证实，拉伸速度越快，则断裂伸长率越小，手术中腹主动脉越容易损伤。人体四肢动脉的纵向伸长率由血管的近心端向血管远心端逐渐减小，应力-应变关系的曲线逐渐右移；血管应变大小取决于血管中平滑肌、弹性纤维、胶原纤维的含量，其伸长时维持变形状态但有一定限度，导致血管壁组织形态变化。了解血管的力学性质，有助于在外科临床选择移植血管长度、吻合口位置。

第二节　生物力学二维载荷试验

血管二维载荷试验装置是使用医用显微图像处理系统，对受试血管进行显微图

像测量，通过对血管显微图像的分析记录进行组织成分的定量分析，显微图像处理系统的组成：在普通光学显微镜上安装彩色摄像机及照相机，将彩色摄像机的视频信号输进计算机图像信号接口；对所存储的图像信息进行调用、建档；能编制图像、处理及测量各种数据。对图形进行测量（包括长度、区域面积、夹角、周长）。

使用生物力学血管加压系统：用开放输液瓶，内装 Krebs 溶液 300ml，在生理监测仪的监测下，通过调节输液平面的高度，使被测离体主动脉血管能在模拟 0～150mmHg 的充盈压范围内被加压灌流。以主动脉血管为例，说明主动脉二维载荷实验的步骤：先用 0～150mmHg 的压力加压充盈 10 次，进行血管的预处理（据文献记录通过预处理的血管，其应变-应力曲线的重复性比较好）。

在加压装置的加压过程中，先开通换能器，待压力恒定后，再开通血管连接端，血管连置于显微镜下，通过显微图像处理系统记录图像，获得不同压力情况下血管的图像变化情况。从 0～150mmHg 增加负荷压，又从 150mmHg 减低负荷压。按每一步加 15mmHg 的增幅，在显微图像处理系统下，对主动脉进行短轴及长轴的测量，记录结果。从 0 开始加压，将 15，30，45，60，75，90，105，120，135，150mmHg 压力下主动脉血管的图形存储在磁盘输入计算机图形分析处理系统，测量血管长轴、短轴的内缘长度、外缘长度。然后，把从 0～150mmHg 动脉血压下主动脉血管的血管长轴、短轴的内缘长度、外缘长度与相应的压力数据输入计算机图形分析处理系统，采用以血管本构方程原理编制的血管应力-应变力学计算程序，计算获取血管应力-应变相关数学模型。

（陈　明）

第三节　平行板流动小室

血流应力在血管重构中起着很重要的作用，平行板流动小室（parallel-plate flow chamber）是测试细胞所处环境中血流应力对离体细胞力学作用的常用方法，该流动小室模拟细胞处于生物体内生理环境下，在动态液体流作用之下所承受的流体切应力。

平行板流动小室可用于控制与调节受测试细胞的壁面切应力，探讨在可控的细胞的壁面切应力条件下，进行细胞代谢反应或基因表达的实验，现已知在模拟体内环境条件下的细胞代谢反应及基因表达与细胞壁面切应力有着紧密的关联。

典型的平行板流动小室的构造：包括分液室、硅胶垫圈和玻璃盖玻片。灌流系统通过硅胶管与流动小室连接，采用精密蠕动泵提供液体流动的驱动力，能给灌流系统提供稳定的常流。在实验中，经注射泵可控制液体（抗凝的全血或者细胞悬液）进入流动小室，把切应力调节在给定范围内。位于流动小室内的盖玻片上可覆盖细

胞，并在实验时保持血管培养细胞的温度稳定在37℃，可以向流动小室与灌流液中给予含氧气体，使灌流液、培养液的pH维持在7.3～7.4，保持细胞的存活。该平行板流动小室能模拟体内血液流动产生的血流切应力，以供研究不同切应力下血管内皮细胞的生长与动态黏附作用。有的平行板流动小室可通过多普勒超声测速技术测定流室流速。

目前也可以运用三维有限元方法计算在静态液体或脉动流体张应力作用下，细胞培养膜上的应力、应变及位移，在由实验条件控制之下获得的细胞表面荷载状况下，测量培养膜上细胞的应力-应变环境，用于测定应力应变对细胞生长的作用。

第四节　体外培养细胞应力加载模型

研究细胞在机体生理状态下对应力的各种反应是较为理想的，但体内众多的环境因素包括体液静压力、流体切应力、电流及生化环境，使体内研究难以区别力学因素的单一效应或是联合效应。这就需要在体外将特定的应力因素作用于细胞，探讨细胞对机械应力的各种力学响应机制。研究显示人体及动物体内细胞的增生、分化、迁移、凋亡等生物学过程受到包括力学因素在内的多种环境因素的影响，力学因素直接决定细胞的生物学表达，进而影响细胞的形态、结构、生长及功能。目前力学生物学研究已成为细胞生物学的一个热点领域。细胞在体内受到静态或动态的生理应力，从而出现生理生化的改变。其中，牵张力是决定细胞形变和功能的主要因素。在不同的张应力作用下细胞骨架的所有构件发生整体重排，导致细胞发生形变，细胞形状的改变发出信息并向胞核内传递而产生不同结果。

机械应力的刺激对活细胞的生长、结构和功能起着重要的调节作用。作用于细胞机械力的刺激方式对细胞各种功能的正常发挥十分重要，其中拉伸刺激是一种重要有效的力学刺激方法。有研究证明适当大小及频率的拉伸刺激能促进细胞的增生。机械拉伸的方式有很多种，包括水平拉伸、轴向拉伸、双向拉伸、基底膜形变拉伸等。该研究实验设计的周期性拉伸加载装置属于圆形基底膜形变加载装置。基底膜形变加载技术的基本原理是将所要研究的细胞培养在弹性膜上，待其生长到一定程度后将机械拉伸力作用于弹性膜。由于细胞贴壁生长，因此应力通过拉伸弹性膜使其形变而传递给细胞。系统工作时检测的指标是压力，而最终需要转化成硅胶膜的拉伸幅度这一参数。通过对硅胶膜片的应力分析，真空封闭腔内外气压差与基底膜变形后的径向长度的对应关系可通过编写设备的内部嵌入程序精确求得。真空泵抽吸弹性基底膜使之发生拉伸应变，圆形基底膜由于周边固定，其中心和外周部分所发生的变形不尽相同，中心大而外周小，故细胞在弹性膜上受到的牵拉作用并不均匀。如果需要细胞受力均匀，可以在真空基板内放置6个大小一致的圆柱形支撑柱，与六孔板弹性膜中央部分约有75%接触，使加载过程

中基底仍保持一个平面。在基底膜上产生均匀的双轴等应变，所有细胞均处于相同的应变场中，从而对细胞进行均匀的径向和圆周应力加载，以模拟细胞在体内的应力环境。

有研究通过对大鼠血管平滑肌细胞的加载观察，该加载装置工作情况稳定，加力控制器可以有效控制拉伸加载力值、牵张时间、松弛时间，同时工作时间具备一定的自动化，实现对实验细胞的周期性拉伸刺激。实验结果采用 MTT(四甲基偶氮唑盐)法检测细胞的增生活力，其原理为活细胞线粒体中的琥珀酸脱氢酶能使外源性的 MTT 还原为不溶性的蓝紫色结晶物甲瓒并沉积在细胞中，而死细胞无此功能。结果显示血管平滑肌细胞拉伸加载后在细胞培养板中生长良好并且有增生活性，由此证明本实验装置的研制是成功的。细胞拉伸加载装置可操作性强，控制简便，软件设置精度高，能提供比较宽范围的应力值和频率，符合多种实验研究的需要。创新处在于推导了压力和硅胶膜形变的关系，为实现对形变的准确控制奠定了基础。

第五节 光镊操控技术

光镊又称单光束粒子阱，是 Ashkin 在关于光与微粒子相互作用实验的基础上发明的。单光束粒子阱实质上是光辐射压梯度力阱，是基于散射力和辐射压梯度力相互作用而形成的能够网罗住整个米氏和瑞利散射范围粒子的势阱。它是由高度汇聚的单束激光形成的，可弹性地捕获从几纳米(nm)到几十流明(lm)的生物或其他大分子微粒(球)、细胞器等，并在基本不影响周围环境的情况下对捕获物进行亚接触性、无损活体操作。这使得在单个生物大分子及其复合体层面上对生命活动进行研究成为可能，事实上光镊很快成为这方面研究的有力工具。利用光镊技术很快取得了动力原蛋白运动机制研究、DNA 分子的非线性弹性拉伸应变和 DNA 聚合链特征性运动对生物材料的黏弹性影响等突破性研究成果。可以预言，在纳米科技和生命科学迅速发展的 21 世纪，作为这两个领域得力工具的光镊技术必将具有光明的应用前景，成为本领域科学研究不可或缺的技术手段之一。

一、光镊的基本原理

光镊的基本原理在于光与物质微粒之间的动量传递的力学效应。对于直径大于波长的米氏散射粒子来说，光镊的势阱原理可以用几何光学来解释。如图 7－1(a)所示。入射光线 A 将光子的动量以辐射压的形式作用于粒子小球，力的作用方向与光线入射方向相同。A 经过若干反射、折射后，以光线 Ac 出射。入射光线的辐射压减去出射光线的辐射压为粒子小球所受的净剩力 F_A。图 7－1(b)为作用力简图，实际力的作用过程较此复杂，Ac 应为所有(包括反射光透射光)出射光线辐射压

的合力，但结果与此相似，小球受轴向指向焦点的力。

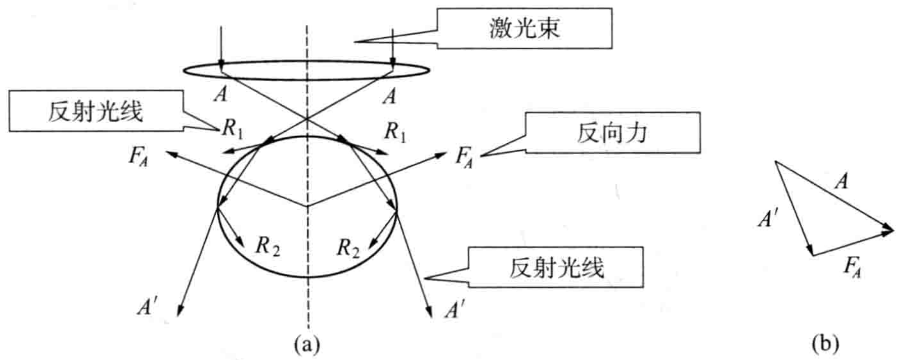


图 7-1　单光束粒子阱的几何光学原理图

对于直径小于激光波长的瑞利散射颗粒，适用于波动光学理论和电磁模型。波动光学理论（即光镊基本理论）认为，在光轴方向有一对作用力，它与入射光同向正比于光强的散射力和与光强梯度同向正比与强度梯度的梯度力。在折射率为纳米的介质中，折射率为 np 的瑞利粒子所受的背离焦点的散射力为

$$F_{\text{scat}}=n_{\text{m}}P_{\text{scat}}/c \tag{7-1}$$

这里 P_{scat} 为被散射的光功率。或用光强 I_0 和有效折射率 $m=np/nm$ 表示为

$$F_{\text{scat}}=\frac{I_0}{c}\frac{128\pi^5 r^6}{3\lambda^4}\left(\frac{m^2-1}{m^2+2}\right)^2 n_m \tag{7-2}$$

对于极化率为 A 的球形瑞利粒子所受的指向焦点的梯度力为

$$F_{\text{grad}}=-\frac{n_m}{2}a.\because E^2=-\frac{n_m^3 r^3}{2}\left(\frac{m^2-1}{m^2+2}\right).\because E^2 \tag{7-3}$$

这样，在焦点处形成势阱的标准为指向焦点的梯度力与背离焦点的散射力之比大于 1，即两者的合力指向焦点，即有

$$R=\frac{F_{\text{grad}}}{F_{\text{scat}}}=\frac{3\sqrt{3}}{64\pi^5}\frac{n_m^2(m^2+2)}{m^2-1}\frac{\lambda^5}{r^3\omega_0^2}\geqslant 1 \tag{7-4}$$

若粒子小球在横向（垂直于光轴方向）偏离中心位置，也会受到一个指向光束中心的作用力使小球锁在焦点处。该力与光阱效率、光功率成正比，即有

$$F=Qn_mP/c \tag{7-5}$$

其中：Q 为光阱效率；P 为激光功率；c 为真空中光速。在介质和激光功率已定时，光阱力与光阱效率成正比。由几何光学理论模型计算得到的光阱效率与粒子小球偏离焦点位移的关系曲线中可以看出，粒子小球在偏离光阱中心（焦点）的位移不超过小球半径 r 的范围内，光阱效率曲线可近似为直线，即光阱效率与以小球半径为单位的位移成正比。而光阱力又正比于光阱效率，故小球所受光阱恢复力在小球半径范围内大致正比于小球位移，即有

$$F=-kx \tag{7-6}$$

其中：x 为小球的位移；k 为光阱的刚度。可见，粒子小球在光束焦点附近所受

的力均指向光束焦点，由此可揭示在高度汇聚的光束焦点处存在指向焦点的势阱。

二、光镊系统的构成

光镊系统通常由激光光源、激光扩束滤波光路、光镊移动控制环节、位移检测部分和传统的光学显微镜组成。系统结构如图 7－2 所示。图中实线表示激光光镊光路，虚线为照明和成像光路。透镜 L_1 和 L_2 组成激光扩束部分，透镜 L_3 为显微物镜，显微物镜下面是可由压电陶瓷三维驱动的作为活动样品池（specimen cell）的载玻片、盖玻片和被探测溶液。四象限光电探测器（quadrant photo-detector，QD）快速检测并记录小球的位移，其输出信号被电子放大器放大并送到光镊快速移动控制环节形成闭环反馈，以固定小球位置，并随时计算小球所受作用力的大小。用 CCD（charge couple device，电荷偶合器件）或光学摄像机来拍摄实验图像。双色分光镜（dichoid filter）将光镊光路与成像光路妥善偶合。

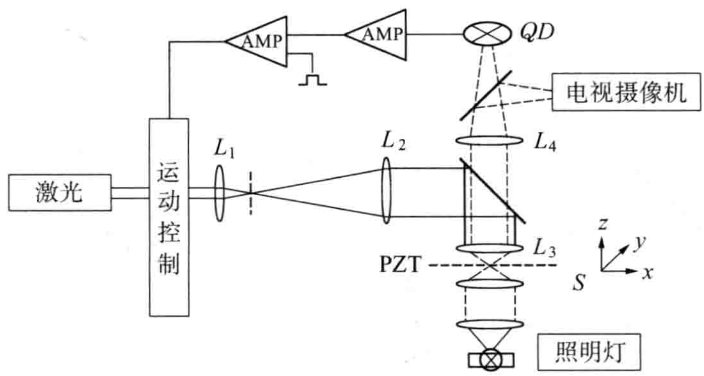


图 7－2　光镊系统结构图

为了防止阱内粒子的光吸收性损坏，光镊系统一般选用吸收系数很小的生物窗口波段激光光源，即 700～1300nm 波长范围内的激光器。激光扩束由透镜组完成，是为了使有效激光光束充满物镜后表面得到高度汇聚光从而满足光阱梯度的要求。空间滤波的作用是截取激光束的有效半径 r/e^2，提高光束质量以得到更均匀的单模高斯光束。

光镊移动有光镊绝对移动和相对移动。前者是移动光束以改变对粒子小球的光阱力，一般移动范围较小（102nm），不超过粒子半径，并保持移动后光束仍充满物镜后瞳。后者是操控载物台上的压电陶瓷驱动活动样品池进行三维移动，使光镊对于样品做相对移动，移动范围稍大，一般在流明范围。光束移动的实施方案基本有可移动透镜、对转轴垂直放置的转镜、可移动光纤、二维声光调制器。

控制环节包括电子驱动与计算机控制。即反馈放大电路，也包括光标引导的光镊与样品池的相对移动和位置记录，以及激光束移动的位置记录和坐标换算等。位移测量也按移动的不同分为两类：小球微位移测量；较大范围的相对位移测量。微位移测量即快速位置测量，常用方法有：①差分干涉对比测量，采用偏振光束相干对

比探测技术检测位移变化；②四象限位置探测法，采用 QD，通过适当加减 4 个不同象限的光电流得到 x、y 坐标变化值。相对位移测量是由图像摄像机检测的，先求出 CCD 探测的小球重心，再求重心变化量，即小球位移。对显微镜的要求是数值孔径要大（>1.2），以满足梯度力大于散射力的光阱条件。另外，尚需对显微镜做适当的改造将光镊和探测光路偶合进显微镜系统。

三、光镊的校准和操控技术

光镊的校准对象是光镊技术所探测的位移和力，校准方法根据不同的探测系统而有所不同。由于光镊的受力与位移有关，所以首先要对位移探测进行标定。不管是光镊绝对移动测量还是相对移动测量都需先对已知尺度如显微镜标尺进行测量，计算出测量量与标准尺度的转换系数，完成位移标定。使用 CCD 摄像机做位移测量时，被探测小球成像半径与 CCD 像素尺寸之比与探测精度有关。该比值越小，探测误差越大。当比值大于 50 时，探测误差趋近于零。

对力的标定分为对水平阱力和轴向阱力的标定。一般地讲，对光镊操作有影响的主要是水平阱力。对水平阱力的标定通常使用流体力学的方法，认为静止小球在一定流速流动的介质中或被光镊控制移动的小球在静止的介质中所受到的黏滞力可由 Stokes 公式计算（$F=6\mathrm{PG}rv$）。其中，P 为激光功率，v 为小球与流体的相对运动速度；r 为小球半径；G 为流体的黏滞系数。此力使小球偏离光阱中心位置，从而产生光阱恢复力。当黏滞力与光阱恢复力相等时小球的位置为平衡位置，测量此时的位移，可求出光阱的刚度为

$$k=6\pi\eta rv/x \tag{7-7}$$

但当小球位置接近盖玻片表面、距表面距离与小球半径可比时，此方法存在误差，需用校正。

$$F=6\pi\eta rv/[1-9/16(a/h)+1/8(a/h)^3-45/256(a/h)^4-1/16(a/h)^5] \tag{7-8}$$

但若 h/a 大于 5 时，所引入的误差很小，无需校正。

热噪声分析的方法也可对小球受力进行标定。使用玻尔兹曼统计学对热噪声波动进行分析，可得到不同位移的力常数。该方法只需测量光阱中小球的热噪声位移和实验环境的绝对温度值，对粒子小球的球形偏离度没有要求，但该方法不常使用。如前所述，光镊可以直接操控小到数十流明的微粒，但这样的微粒无法在光学显微镜下辨认，人们是采用染色或荧光标记等方法识别和操控这些微粒的。目前较通用的方法是生物分子间接操控法，首先对流明的聚乙烯或硅小球进行生物学处理，使其能够黏附驱动蛋白等大生物分子，再用光镊操控这些作为手柄易于被光学显微镜辨识的流明小球，从而实现对纳米生物大分子的间接操控。

四、5nm 光镊技术及其应用

光镊技术自从 1986 年问世以来发展迅速，其操作和检测的精度已从流明量级发展到纳米量级。正如它的发明人 Ashkin 当时预言的那样，光镊作为微小粒子的操

控手段在生物大分子特性、细胞生物学和遗传学等生命科学以及介观物理学研究中有广泛的应用。流明量级的光镊装置已有商品生产，但纳米量级光镊技术装置异常复杂，涉及多路光偶合、纳米精度的操控和测量、高分辨率图像处理、微小力测量、显微成像技术、高灵敏低噪声电子技术和计算机技术，高新技术密集，成本很高，目前还只限于实验室实验性应用阶段。

光镊诞生之后的 1987 年，Ashkin 和 Dziedzic 用光镊对病毒和细菌进行了捕获和操作实验，证明使用适当功率的光镊对生物没有明显损害，但两种生物对光功率的耐受性不同。1989 年他们又用光镊研究了植物细胞膜的黏弹性。Greulich 和 Berns 的实验室结合光镊和激光刀进行了诸如细胞融合等各种微型外科手术，此后又用光镊开辟了杀伤 T 细胞与其靶细胞的免疫反应研究，用激光刀和光镊切割和收集了染色体片断以进行基因排序。Berns 等操控染色体和染色体片断研究细胞分裂。光镊在细菌和酵母等的培养中分离独立细胞个体方面有很好的应用，可作为细胞分类器，已有相关产品问世。使用可被光镊牢固捕获的聚乙烯或硅小球作为微手柄来操作生物物质是光镊技术的一大突破性进展，标准尺寸和形状的聚乙烯或硅小球具有较大的折射率，从而可获得更大的光阱力，也更易于标定。Chu 等将聚乙烯小球黏附在单个 DNA 分子链的一端或两端，并将 DNA 分子进行嵌入染色以便在荧光下观察。使用这种方法他们先把 DNA 分子拉紧，然后释放一端使之随机松弛到原始螺旋结构，以研究其力学特性，DNA 聚合链的特征性运动现象解释了许多生物材料的黏弹性行为。Block 等在 ATP 存在的环境下将原肌球蛋白或驱动蛋白(kinesin)包裹的硅小球分别放在肌动蛋白或微管上，观察到小球在肌动蛋白丝或微管上定向排列。Shepherd 等将共价连接在聚乙烯小球上的原肌球蛋白放到取自静纤毛细胞内的肌动蛋白上并观察其运动。Svoboda 等用光镊结合干涉位移探测技术观察到动力蛋白的步进方式运动并测量了步长。Finer 等观察了原肌球蛋白沿肌动蛋白丝的步进运动，测量了单个驱动蛋白分子产生的力和步长以及与 ATP 浓度的关系。Veigel 等也做了相关实验和进一步研究。Edidin 和 Kucik 等分别使用粒子黏附于跨膜蛋白上以监测这种复合体在膜平面上的运动。Svoboda 等将小球手柄附着于血红细胞的一点，将这一点从样品池表面拉起，用中性清洁剂灌注样品池，溶解这点上的脂质膜露出活跃的血影蛋白细胞骨架，在没有复杂表面反应的情况下研究其特性。Kuo 等用小球手柄附着于细胞表面，用光镊向外拉动小球使胞膜突出细的尖足，将其称为“新足”，并认为这种方法可用来研究细胞骨架的动态重构。Arai 等用光镊实现了 DNA 分子的扭转、打结等高精度的分子操作和分子力学研究。

21 世纪以来，光镊在纳米操作的应用更加广泛。Bustmante 等作了单个 DNA 的非线性弹性拉伸应变的静力学特性研究。Gustavson 等使用单束光镊对 Bose-Einstein 钠原子冷凝体进行了 44cm 的长距离运输，采取减震措施后几乎无原子丢失。Granade 等用连续降低光镊阱深，再绝热地恢复阱深的方法对阱中物质进行强制蒸发，制备了具有特异散射和超导性质的退化二元费米气体。Dagalakis 等使用受控微镜阵列对单束激光进行分束调整，精确控制分束光方向形成光爪式光镊，有望更灵巧地对纳米粒子操作。Brouhard 等用分时控制声光偏转器的方法，研制了稳定

的多光束光镊并进行了染色体结合驱动蛋白移动实验。Xu 等采用光导向驱动技术(异种光镊)将生物分子沉淀在基片上形成生物传感阵列。

综上所述,光镊是 20 世纪末发展起来的基于激光等众多高新技术之上的新技术。其非接触式操控的特点,打开了无损地研究活细胞的方便之门。它是开展分子生物学、细胞生物学等生命科学及介观物理学、微机电系统研究的有力手段,在 21 世纪初已得到了进一步发展和更加广泛的应用。在人类向生命的奥秘挑战,向光子时代和生物时代前进的过程中将成为重要的手段。

(张宇辉)

参考文献

1 Moore M M, Goldm an J, Patel A R, et al. Role of tensile stress and strain in the induction of cell death in experimenta l vein grafts. *J Biomechanics*, 2001, 34(3):289～297

2 Ow an I, Burr D B, Turner C H, et al. Mechanotransduction in bone: osteoblasts aremore responsive to fluid forces than mechanical strain. *Ame J Physiology-Cell Physiology*, 1997, 273(3Pt 1):C810～C815

3 Winston F K, Maearak E J, Gorfien S F, et al. A system to reproduce and quantify the biom echanical environment of the cell. *J Appl Physiol*, 1989, 67(1):397～405

4 Brighton C T, Strafford B, Gross S B, et al. The Proliferative and synthetic response of isolated calvarial bone cells of rats to cyclic biaxial mechanical strain. *J B one Joint Sur*, 1991, 73(3):320～331

5 Jing X, Mingyao L, Tanswell A K, et al. Mesenchymal determination of mechanical strain-induced fetal lung cell proliferation. *Ame J Physiol*, 1998, 275(3):545～550

6 Greulich K O. Chromosome microtechnology: microdissection and microcloning. *Trends Biotechnol*, 1992, 10:48～51

7 Vorobjev I A, Liang H, Wright W H, et al. Optical trapping for chromosome manipulation: a wave-length dependence of induced chromosome bridges. *Biophys J*, 1993, 64:533～538

8 Block S M, Goldstein L S B, Schnapp B J. Bead movement by single kinesin molecules studies with optical tweezers. *Nature*, 1990, 348:348～352

9 Xu J, Grant S A, Pastel R L. Laser-guided direct writing: a novel method to deposit biomolecules for biosensors arrays. IEEE. Trans. On Biomed. *Eng*, 2003, 50(1):126～128

第八章
血管的生物力学与超声力学测量

第一节　肱动脉血管超声生物力学的方法学

肱动脉为一种中等肌性血管，药物对其作用较主动脉大，且血管本身较直，无论用侵入性或非侵入性影像学检测方法均易获得其血管的图像，因此肱动脉是人体的一个较适合观察的窗口血管。肱动脉血管的力学特性主要取决于胶原纤维、弹性纤维和平滑肌的性质、含量及空间构型。超声波对于测定肱动脉生物力学性质方面具有一定优势。肱动脉作为中等肌性血管，通过对肱动脉力学特性变化及其机制的研究，对于心血管疾病早期的预测及靶器官的损坏，药物疗效的评估将提供一个有效的"窗口"途径。

一、肱动脉壁弹性结构

肱动脉血管分为内膜、中膜与外膜。内膜由内皮、内皮下层、内弹力膜组成。内皮下层位于内皮之外，为较薄疏松结缔组织，内含少量平滑肌纤维。内弹力膜由弹性蛋白组成，膜上有一些小孔，在中动脉的横切面上，因血管壁收缩，使内弹力膜呈波浪状，可作为内、中膜分界线。中膜较厚，主要由 10～40 层平滑肌组成，可分为若干同心的弹性层壳，由一些胶原纤维和弹性纤维穿过层壳上的窗口，以三维的形式将层壳紧紧联系在一起。血管的力学特性主要取决于胶原纤维、弹性纤维和平滑肌的性质、含量及空间构型。胶原纤维使胶原组织具有一定的强度和刚度，弹性纤维使胶原组织在载荷状态下具有一定的延伸能力。外膜由疏松结缔组织组成，其中含螺旋状或纵向分布的弹性纤维和胶原纤维，它与中膜交界处由外弹力膜相隔。

二、肱动脉生物力学特性的测定

Zanchi 应用超声技术对自发性高血压大鼠和正常对照鼠，在离体与在体状态下的颈动脉生物力学特性作了比较。研究表明，不同状态下其生物力学特性不同，在体状态下，反映血液流体黏滞性的切应力增加，离体状态下减小，且离体状态下一氧化氮和内皮细胞舒血管因子分泌减少，内皮缩血管肽释放增多，导致血管收缩，内径减小；同时，离体状态下，血管的切除导致血管退缩，血管的几何形状发生变化，其生

物力学特性发生变化。离体血管实验数据还受到血管内液体温度变化的影响，因为黏弹性物质具有温度依赖性，温度每上升1℃，动脉弹性模量约下降4%；尸解取血管和血管开始试验之间有一段时间延迟，造成离体血管力学特性较活体生理状态有一定差异。常规的生物力学方法需要离体制作血管标本，离体血管标本仅限于离体后短时间内进行，即使是置于含氧的 Kreb 液中，不同的测量时间，因血管生物活性的丧失而出现误差，也无法与处于体内生理环境中的血管相比较。离体血管的管腔内压可控制，血管外压力不能进行仿生理状态控制，而在体血管的外部压力完全符合生理或病理状态下的压力，生物力学对血管的研究又主要取决于不同压力变化情况下的应力-应变关系。心脏与血管组织作为被测试生物材料时，又分为在体和离体的心脏或血管。在体心脏与血管一般处于受力状态，心脏或血管一旦从生物体中剥离出来，则处于游离状态，即非生理状态。处于游离状态的心脏或血管，出现明显的收缩变形。两种状态材料的实验结果差异较大。离体血管生物力学方法不能观察血管内径或观察血管壁厚度的变化，故基于下述假设来计算血管内径：①动脉血管壁的容积在不同压力下也是不变的；②动脉血管的形状是圆柱形，从而推算动脉壁中央周长。通过超声则能够直接观察到动脉内径，提高计算的准确性，并能够在活体动物或人体身上，克服了常规生物力学只能进行离体血管的局限性。同时无创伤性计算血管腔内压力，直接观察到血管或心腔的实时动态变化。因此，对于血管进行在体研究更接近于生理状态。可见采用超声测量在体血管，具有观察血管内径数据稳定、可靠的优点。目前关于肱动脉生物力学的在离体方面的研究主要反映血管材料的力学常数，而血管的功能除由其材料决定之外，还受到体液、神经等因素影响，因此进行血管的在体研究更接近于生理状态。

以往已有一些关于平滑肌对于动脉弹性力学特性研究的报道。Barra 等研究了给予去甲肾上腺素后对于血管弹性力学特性的改变，但使用血管扩张药的同时也使系统血压下降，故难以区分药物对血管壁的直接作用和由于低舒张压导致血管弹性力学特性改变的非直接作用。故 Bank 进行了正常人在体肱动脉血管平滑肌紧张度对于动脉弹性力学特性直接作用的研究。利用血管内超声技术测量肱动脉横断面积、壁厚，于血管内直接注入血管活性药，经外水囊压改变肱动脉贯壁压，动脉内导管测压，在一个广泛压力范围内测量肱动脉弹性力学参数。计算获得肱动脉顺应性、管周应力、管周应变、弹性模量(Einc)增量、脉搏波传导速度(PWV)等。得出在恒压下，硝酸甘油介导的平滑肌舒张增加了顺应性，脉搏波传导速度减小了，而弹性模量增量无明显变化。1996年，Bank 等通过血管内超声技术，在广泛压力范围内和不同血管紧张度水平下，就血管的超微结构对于血管应力、弹性模量增量的作用进行了研究。发现在一个较大的贯壁压测量范围内，若改变平滑肌的紧张度，血管壁应力完全由平行的弹性蛋白和胶原纤维产生。在基线状态和去甲肾上腺素作用下，弹性蛋白继续负荷一小部分血管应力，平行的弹性蛋白几乎不承受应力，大部分应力由平滑肌和与之串联的胶原纤维承受，即承受应力的血管壁成分发生了转移。与之相类似，Wuyts 等发现血管的各组成成分随年龄增长而变化，胶原的硬度在60岁时增加了3.9倍。运用肱动脉力学特性的理论曲线，能进一步获得血管顺应性、血管

舒张性、弹性模量增量、脉搏波传导速度等参数，观察到平滑肌舒张导致血管几何形状与血管僵硬度的改变。文献报道应用无创性的方法测定肱动脉的应力-应变关系，研究了正常人在体肱动脉，发现硝酸甘油通过增加血管面积与减低动脉僵硬度，增加了肱动脉的顺应性。因此，在不同血管紧张度水平下，肱动脉的生物力学特性和其显微结构的组成成分含量，空间排列位置紧密相关，它由多个力学参数来反映，而以前仅仅观察血管顺应性的方法显然是片面的。目前通过无创性的超声检测方法对肱动脉生物力学特性进行研究，该方法可以重复多次测量，方便了临床对于心血管疾病的早期诊查及疾病监测。

三、超声波测量在体动脉血管力学特性

Langewouters 在 1984 年对 45 条人腹主动脉和 20 条人胸主动脉进行了离体试验，血管在生理状态长度下，以 20mmHg 的增量，在 20～180mmHg 压力范围内测量血管内径变化，同时测量每条血管的重量，算得血管壁体积。根据 Langewouters 方程式：$A(P)=Am[0.5+1/\pi \cdot \tan^{-1}(P-P_0/P_1)]$，其中 Am 为设定的最高压力下动脉的最大横截面积、P 为实测血管内压、P_0 为血管在最大顺应性时的血管内压、P_1 为血管顺应性减小到一半时的血管内压，得到血管的压力-面积曲线，该公式已广泛应用于测量在体降主动脉、肱动脉血管力学性质之中。

尽管离体动脉血管的力学研究能精确测定血管材料的力学常数，但是血管的功能除由其材料性质决定之外，还受到体液、神经等因素影响，因此在体血管研究更接近于生理状态。即离体血管力学试验本身也存在一定的误差，除了因换能器造成测量偏差，使血管横断面变形外，其实验数据还受以下因素的影响：①血管段内液体温度的变化，因为黏弹性物质具有温度依赖性，温度每上升 1℃，动脉弹性模量(Einc)约下降 4%；②取出离体血管和开始做力学试验之间有一段时间延迟，血管力学特性较活体生理状态有一定差别。超声波测量在体肱动脉具有无创伤性、可以多次重复测量的特点，因此超声波已逐渐被应用于测定在体肱动脉的生物力学性质。

四、超声测量在体肱动脉的生物力学方法

Barra 等报道，给予去甲肾上腺素(NE)后，动脉弹性模量在等压状态下减小，Yano 等发现地尔硫䓬使犬牙动脉舒张性增大，但这些研究在使用血管扩张药的同时也使血压下降，故难以区分药物对血管壁的直接作用或是因低舒张压导致血管弹性力学特性改变的非直接作用。因此，Bank 等研究了人的在体肱动脉血管平滑肌紧张度对动脉弹性力学特性的直接作用。首先用血管内超声技术测量在体肱动脉的横截面积、壁厚度，往血管内直接注入血管活性药(其剂量达到肱动脉最大舒张效果，而不改变系统血压)，通过调控手臂上的水囊压，以改变肱动脉贯壁压，进行动脉内导管测压；在一个广泛的血压范围(0～100mmHg)内测量肱动脉的弹性力学参数。肱动脉贯壁压被定义为血管内压减去袖带压。Bank 等报道所有压力-血管面积数据均符合 Langewouters 方程，并计算得到肱动脉顺应性、血管周向应力、血管周向应变、弹性模量、脉搏波速度(PWV)等。其结果为：在恒压下，硝酸甘油介导的平滑肌

舒张增加了顺应性，使脉搏波传导速度减小，而弹性模量无明显变化。

从肱动脉力学特性的理论曲线，进一步得出顺应性、舒张性、弹性模量、脉搏波传导速度各参数之间的关系，了解到平滑肌舒张导致两个效果：一个是血管几何形状的改变；另一为血管僵硬度的变化。肱动脉血管的舒张性同 Einc 与管壁僵硬度相关，与几何形状无关；肱动脉的顺应性与三者均密切相关。但上述的研究均属侵入性，不可能对大量有症状的患者进行重复性检测，仅针对老年人、高血压及糖尿病患者一小群人的动脉弹性特性测量以明确其病理改变。Bank 等在进一步改进了试验方法之后，用无创性的方法确定了肱动脉的本构方程（即应力-应变关系），他们用血管超声仪，通过水囊袖带，研究正常人的在体肱动脉在基线状态下及含硝酸甘油后，分别测量肱动脉面积血管零加压面积、顺应性、应力、应变、弹性模量、脉搏波速度，得出硝酸甘油通过增加血管面积和减低僵硬度，增加肱动脉顺应性、减低脉搏波速度的结论。硝酸甘油还能使应力-应变曲线与弹性模量-应变曲线均显著右移，使等长血管壁应力及等长血管壁僵硬度均减低。硝酸甘油致平滑肌舒张，在血压 100mmHg 时造成 38%的肱动脉面积增加、94%的顺应性增加、约 35%的弹性模量减低、约 33%脉搏波速度的减低。硝酸甘油改善肱动脉顺应性及脉搏波速度与其他手段做的研究结果相同，分析硝酸甘油造成的动脉僵硬度减低的原因，可能由于血管扩张过程中平滑肌收缩对动脉僵硬度的贡献程度的下降超过胶原与弹性纤维增加对动脉僵硬度的贡献度，即平滑肌收缩性减弱，胶原和弹性纤维增多。因此，在一个广泛跨壁压范围内，不同血管紧张度水平下，肱动脉的生物力学特性和其血管超微结构成分含量、空间排列位置紧密相关。

目前已经能经超声对肱动脉生物力学特性进行无创性研究，动脉脉搏波分析血管顺应性广泛应用于临床，并可重复多次测量，方便了临床对于心血管疾病的早期监测。

（一）超声测定在体无负荷状态下的血管力学参数的方法

在体肱动脉力学研究的特点是通过包绕手臂的袖带给肱动脉周围组织施加压力而改变血管贯壁压，测定跨壁压为 0 时的肱动脉面积，即无负荷状态的血管面积。将跨壁压为 0 时的动脉内径定义为有效零应力内径，通过测量基线与硝酸甘油下的有效零应力内径，计算真实的血管应变、弹性模量等参数。在低跨壁压时，较易鉴别正常与病变的血管。Roach 等报道在血管压力或应力很低时，动脉血管的弹性模量就会非常类似只有弹性纤维时的弹性模量，这是因为在此状态下很少或者无胶原纤维来承受应力。Cox 报道了零应力状态，应力-应变曲线的初始斜率与弹性纤维含量显著相关。零应力状态弹性纤维的弹性模量大约是 0.1×10^6 Pa，这与 Bank 的实验室用血管内超声测量人在体肱动脉、动物实验测得的结果相符，进一步证实了在体测量无负荷状态下参数的可行性。值得注意的是这里所指的“无负荷状态”血管相对于离体血管而言，尚不能称为严格意义上的零应力状态，在体血管仍然存在一部分残余应力，同时还受个体手臂胖瘦影响，这些因素会对“零应力状态”下的力学参数的测量造成一定误差。

（二）超声测量糖尿病的肱动脉血管生物力学性质

通常，血管力学试验多采用离体血管标本，故仅适用于实验研究。力学实验数

据还受血管内液体温度变化导致黏弹性改变的影响，还受分离取出血管与做血管力学试验间的时间延迟，引起血管离体状态的力学特性较在体生理状态之间的差别。而在体血管处于血管内外压力完全符合生理或病理状态，加之超声波测量在体肱动脉具有无创伤性的特点，可以多次重复使用，故在体测量动脉血管生物力学性质有一定的临床价值。具体方法是用M型超声或二维超声观察肱动脉内径变化，通过调节包绕在肱动脉外的加压袖带压，来获取零应力状态及各载荷状态下肱动脉的力学参数，计算肱动脉的力学参数。

应用Bank等的方法，经选择2型糖尿病患者和正常对照组各20例，在基础状态和舌下含硝酸甘油后，采用血压袖带充气加压载荷试验，分别为肱动脉载荷压0（袖带压＝舒张血压）、载荷加压1/3舒张压、2/3舒张压、舒张压（袖带压＝0）对右肱动脉行二维超声扫查，检测右肱动脉长轴舒张期末最大内径、血管内膜-中层厚度（IMT）、血管壁厚度，内皮依赖性充血，通过Langewouters公式计算肱动脉血管面积、顺应性、应力、最大壁面切应力（τp）、平均壁面切应力（τm），速度向量成像技术测定应变，绘出糖尿病组和对照组在基础状态和含硝酸甘油后肱动脉的压力-血管面积曲线、压力-顺应性曲线及应变-应力曲线。

在右臂距肘关节上方2cm处缚血压袖带，测得血压，同时连接肢体导联心电图。测完血压后休息约5min，超声探头置于受检者右臂肘关节屈侧，在肘关节上方5cm范围内探测肱动脉，取其纵切图像，显示肱动脉长轴，调节探测深度和增益至清晰识别血管腔和血管壁分界。束臂袖带压从0升至相当于舒张压水平对肱动脉壁施加产生不同水平的载荷量。当束臂袖带加压至舒张压水平后，逐级减小肱动脉血管外的压力，使肱动脉血管逐级扩张，至束臂袖带压上升至舒张压，抵消了作用于肱动脉血管壁外的压力，肱动脉处于无载荷状态，使血管充分扩张；当束臂袖带逐级减压至2/3舒张期血压时，肱动脉载荷量相当于1/3舒张压；当束臂袖带减至1/3舒张期血压时，肱动脉载荷量为2/3舒张压；当束臂袖带完全放松，减至0时，肱动脉就达到相当于舒张压的最大载荷状态。超声指标在以下四个袖带充气压状态下获得，分别为：①0；②1/3舒张期血压；③2/3舒张期血压；④舒张期血压。基础状态下测量结束后，嘱受检者休息10min，舌下含服硝酸甘油0.5mg，4min后再次以上述同样的方法检测上述超声参数。含硝酸甘油后的参数是在基础状态测量结束后，嘱患者休息10min，舌下含硝酸甘油0.5mg后4min，同样以上述方式再获取超声四个袖带充气压状态下的参数。所获肱动脉数据为三个连续测量的平均值。于零应力状态及载荷状态对受检者分别测量右肱动脉长轴舒张期末内径（D_0）、血管壁内膜-中层厚度（IMT）、血管壁厚度（即血管内膜至血管外膜的距离）。脉冲及彩色多普勒超声测收缩期流速（υs）、舒张期峰值正向流速（υd）。

将采集的血管内径值、各个充气状态袖带测定的血压数据输入计算机软件，获得以下血管超声生物力学参数：血管顺应性（即压力-面积曲线的起始斜率，即$C=DA/DP$）、血管壁应力[（即血管内外压差）×（平均内径/厚度）]、血管壁应变（即特定压力下内径/有效零应力内径）。进一步计算得到硝酸甘油作用前后糖尿病和对照组血管的压力-面积曲线与压力-顺应性曲线，获得硝酸甘油作用前后糖尿病和对

照组的应变-应力曲线。

结果观察到，正常人含硝酸甘油状态下肱动脉内径扩张较明显。糖尿病组肱动脉血管内径的增量，在袖带压从0升至相当于舒张期血压水平的变化过程中，与正常对照组相比略有差别，但其差异未见统计学显著性意义（$P>0.05$）。但是，当含服硝酸甘油干预以后，糖尿病组肱动脉内径的增量较对照组减小，差异具有统计学意义（$P<0.05$ 及 <0.01）。糖尿病组含服硝酸甘油状态下肱动脉内径增量、血管面积增量、血管顺应性及等长应力的增幅均较对照组明显减小，应力-应变曲线明显右移（$P<0.05 \sim 0.01$）。

（三）速度向量超声技术测量糖尿病的肱动脉血管生物力学性质

速度向量（velocity vector imaging，VVI）技术通过采集较高帧频二维超声灰阶图像，将组织对入射超声的散射及反射所形成的斑点，通过像素点追踪与像素的空间相干技术处理，准确计算获得血管的应变，也可以采用速度向量技术评价糖尿病患者肱动脉的血管生物力学特征。

笔者曾经对2型糖尿病患者和正常对照组各20例，在基础状态和舌下含硝酸甘油后，采用血压袖带充气加压载荷试验，分别为肱动脉载荷压0（袖带压＝舒张血压）、载荷加压1/3舒张压、2/3舒张压、舒张压（袖带压＝0）状态，应用速度向量成像技术测定检测右肱动脉长轴舒张期末最大内径、应变，绘出糖尿病组和对照组在基础状态和含硝酸甘油后肱动脉的压力-血管面积曲线、压力-顺应性曲线及应变-应力曲线。

速度向量技术的具体测定方法为将肱动脉二维超声图像输入超声工作站，在血管图像的中央，取10mm长度的肱动脉后壁，连续选取10个感兴趣区（ROI），进行VVI取样，该软件自动跟踪分析肱动脉后壁上10个ROI的血管运动，经运算后获得相应血管内膜的应变（图8－1）。

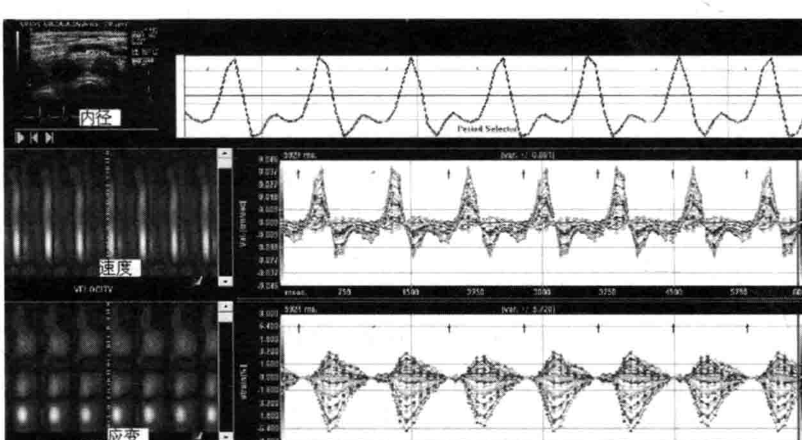


图8－1　应用速度向量成像技术（VVI）取样，获得肱动脉血管壁的应变（S）曲线

图中第一行曲线为肱动脉内径变化曲线；第二行为肱动脉血管壁上10个ROI的速度曲线；第三行为肱动脉血管壁上10个ROI的应变曲线。

获得正常对照组与糖尿病组的肱动脉血管使用速度向量成像测量值在4个袖带加压状态(即袖带充气0、1/3DBP、2/3DBP、DBP)下的肱动脉图像，计算肱动脉血管应变增量的变化。在硝酸甘油干预后，正常人肱动脉血管内径、面积、血管顺应性均较基础状态明显增加，血管壁应力减低，血管壁应力较基础状态明显下降($P<0.05$)。原因可能是平滑肌舒张导致血管弹性力学参数在一定程度上改善。在糖尿病组，含服硝酸甘油作用使肱动脉内径的增量、肱动脉血管面积增量、血管壁顺应性增幅及血管壁应力的降幅均减小($P<0.05 \sim 0.01$)，提示硝酸甘油对糖尿病患者肱动脉力学参数的影响作用均不及对照组明显，意味着糖尿病外周血管的舒张能力较对照组更差。

硝酸甘油作用下肱动脉血管的应力-应变关系：将速度向量成像技术获得相应血管内膜的应变输入应力-应变计算程序，获得在袖带压从0升至相当于舒张压水平的变化过程中，硝酸甘油作用均可使糖尿病组与对照组肱动脉血管的应力-应变曲线明显右移，引起血管应力降低，但糖尿病组在硝酸甘油作用下血管应力的下降幅度较对照组显著减小($P<0.05$)。肱动脉血管超声生物力学是采用超声手段对肱动脉血管进行力学测量的技术，通过逐级调整束臂袖带压，使肱动脉血管内外压差逐级减小，在4种压力载荷状态下测量肱动脉血管内径与面积，常规二维超声测量肱动脉主要了解血管内径或面积的数值，但是超声生物力学研究则测量肱动脉内径或面积袖带压从0升至相当于舒张期血压水平过程中的逐级增量。肱动脉的增量在患者处于静息状态时，数据的变化不易引起临床医生的重视。因此，生物力学试验采取口含硝酸甘油的干预方法，目的是加用硝酸甘油干预，进一步放大超声干预试验对疾病动脉血管的力学重构，起到早期预测损害血管的作用。在超声检测糖尿病肱动脉血管力学性质中，应用硝酸甘油能起到凸显糖尿病肱动脉血管力学改变的效果。采用超声观察在体肱动脉血管，其血管内外压力完全符合生理或糖尿病的病理状态，且超声波测量在体肱动脉具有无创伤性，可以多次重复使用，因此超声能应用于临床测定在体肱动脉的生物力学性质。速度向量成像技术为血管生物力学计算提供了简便可靠的测量手段。

五、肱动脉血管壁力学特性与超微组织结构成分

(一) Maxwell 模型

Bank等的实验室通过血管内超声技术，在广泛压力范围内和不同血管紧张度水平下，就人肱动脉血管的超微结构对血管应力、Einc的作用进行阐述。在活体状态下，建立修订的Maxwell模型，此模型下，动脉壁包含了收缩成分、平行胶原(PEC)与串联胶原(SEC)。平行胶原是由一种弹性物质(以弹性纤维为代表)和大量长度不同的更坚硬的弹性物质(以胶原纤维为代表)并联组成，此胶原纤维模型是以不连接的Wiederhielm钩状结构为基础。收缩成分是平滑肌。串联胶原则由长短不一的胶原纤维串联组成。血管壁的弹性力学特性取决于构成成分及其各成分的空间构型，并以下列方程式估计血管壁成分对于血管弹性力学特性的作用：$\delta \boldsymbol{T} = \delta_{E} + \delta \Delta c(p) + \delta_{sm\text{-}C(S)}$。其中 $\delta \boldsymbol{T}$ 为总的血管壁应力，它是以下三个平行因素血

管壁应力的总和。它们是 δ_E(弹性纤维产生应力),$\delta\Delta c(p)$(平行胶原产生应力),$\delta_{sm\text{-}C(S)}$(平滑肌及其串联胶原产生应力)。通过此模型计算,在血压 100mmHg 下,胶原纤维增加了 5%~6%。Amentano 等发现在 118mmHg 时犬齿动脉壁胶原纤维增加 6.1%。等压平滑肌收缩致总的血管壁应力略有增加、总弹性模量无变化,等容平滑肌收缩导致血管壁应力、弹性模量大幅增加。在一较大的跨壁压测量范围内,硝酸甘油作用下,血管壁应力完全由平行排列的弹性纤维和胶原纤维所产生,在基础状态和去甲肾上腺素作用下,弹性纤维继续负荷一小部分血管应力,平行胶原几乎不承受应力。大部分应力由平滑肌和与之串联胶原承受,即承受应力的血管壁组织结构成分发生了转移。

(二) epsilon mu 和 eta 模型

Wuyts 等也提出了一种关于人主动脉壁的类似模型,它由四个特征性的参数组成:EC(杨氏模量);ESE(杨氏模量下的平滑肌网状结构);epsilon mu(压力-半径关系曲线达到最大硬度区域应变的量);eta(表示胶原纤维延伸度)。通过此模型对血管紧张度-半径关系进行了研究,得出血管壁组成结构的僵硬度通过 ES 和 ESE 反映,全部的血管僵硬度通过 epsilon mu 和 eta 描述,血管的各组成成分随年龄增长而变化,把平滑肌紧张度变化导致肱动脉弹性力学特性改变的研究引入到超微结构的研究阶段。

六、肱动脉生物力学测定的临床应用

人体动脉血管壁结构的发育到成年时才趋完善,且心脏和动脉始终不停地进行着舒缩活动,故较其他器官易发生损伤和衰老变化,其中以主动脉、冠状动脉和基底动脉等的变化较明显。到中年时,血管壁中结缔组织成分逐渐增多,平滑肌成分减少,使血管壁硬度渐大。老年人群的血管内膜则出现明显的钙化与脂类物质沉积、管壁增厚、血管僵硬度增大。Snijder 等对 648 例(平均年龄 69.0 岁)老年人群,应用超声技术测量肱动脉顺应性和舒张性,证实可以用肱动脉顺应性等指标来评估老年外周血管的僵硬度。

高血压病患者外周血管壁应力增大,可能导致中层弹力蛋白的崩塌,局部疲劳性增大,内皮损伤及动脉粥样硬化,更加重了血管壁的僵硬度,伴随收缩压和脉搏压的增高,造成恶性循环。血管壁的变化导致血管生物力学特性的变化,进而又会影响脉搏波速度、血流流速、切应力。由于高血压患者随着年龄增长和病情变化,单纯测量肱动脉标准的血压远远不够,需对其动脉力学特性的变化进一步描述,才能了解其病理生理学变化。Intengen 等指出高血压组较正常对照组动脉硬度轻度下降,而弹性模量无明显变化。在高血压重构血管早期,胶原纤维随舒张压增高而增多,顺应性轻度增大;随着血管进一步重构,可见血管壁增厚,血管内径变小,胶原/弹性纤维比率增大,胶原纤维广泛连接,胶原外衣绷紧,导致高血压动脉顺应性下降。有证据表明,在高血压病患者,位置较低的下肢动脉较颈动脉较早发生弹性力学特性的改变,但因为未对其壁厚进行测量,其血管力学特性改变未能获知,而不同的血管对于高血压机制影响的反应目前仍未知,尚需进一步研究。

近来报道较多的颈动脉血管壁增厚能较好预测高血压患者发生心血管事件的危险性，肱动脉血管顺应性也明显下降，而桡动脉顺应性和舒张性轻度增加或不变。在单纯收缩性高血压，动脉血管壁的重构是为维持血管紧张度的适应性过程，血管为了阻逆“肥大”，使血管舒张正常化，而改变了它本身特性。高血压血管壁成分及排列的变化不是由平滑肌紧张度的变化引起，很大程度上是因维持血管弹性和功能特性所导致的，故进行组织形态测定对了解这种适应过程中组织结构的调整，起到更加直观的观察作用。

慢性心力衰竭患者的血管结构及弹性力学特性由于心脏负荷增大和血液灌流减小发生重要的变化，外周脉管系统受损，表现在血管弹性特性异常和血管重构。Nakamura 等报道慢性心力衰竭患者肱动脉发生了肥大重构及内皮功能紊乱所致的血管壁弹性力学特性的改变。Poelzl 等报道慢性心力衰竭可致肱动脉血管的重构，出现血管壁形态学、力学与功能的变化。慢性心力衰竭时肱动脉血管壁的重构、弹性模量改变与内皮素－1 的过度表达相关。肱动脉壁厚度在重度心力衰竭患者明显增大，它与流量介导的舒张功能、硝酸甘油介导的舒张功能、弹性模量等显著相关。Kaiser 等选取 19 例Ⅱ～Ⅳ度心力衰竭患者和 17 例年龄匹配对照组在一个广泛压力范围内，测定肱动脉壁力学特性。肱动脉通过水囊袖带作用下压力分别进行基线和硝酸甘油下超声显像，同时桡动脉波形通过张力测量法得到。肱动脉跨壁压(TP)通过水囊压的增大而减小。结果见基线状态下分别对应于跨壁压的面积、顺应性、脉搏波速度曲线两组基本相似。跨壁压-弹性模量曲线心力衰竭组较正常组向下漂移。两组在硝酸甘油作用下，跨壁压-面积曲线及跨壁压-顺应性曲线均较基线状态向上方漂移；而跨壁压-脉搏波传导速度曲线则较基线状态下均向下方移动；应力-应变曲线较基线状态均向右漂移。慢性心力衰竭患者肱动脉壁厚/内径比率增大，而动脉僵硬度则有减小的趋势，提示硝酸甘油作用下的血管平滑肌舒张使心力衰竭组和正常对照组的肱动脉力学特性均有改善。

Mokhtari-Dizaji 等对 128 例正常及动脉粥样硬化患者动脉的静态压力-应变弹性模量(Eps)进行了评估。发现：①对于一个心动周期中静态压的变化，重度动脉粥样硬化的患者较轻度动脉粥样硬化患者及正常人大；②心动周期中相应的血管直径的增加的幅度，动脉粥样硬化患者组较正常组变小；③动脉粥样硬化组和正常组的 Eps 明显不同。应用此方法可对动脉粥样硬化发病过程中的早期症状及病情进展进行预测。

肱动脉血管力学测量技术能评估在体肱动脉血管的力学性质，反映肱动脉血管力学重构的状态，计算获得在体状态下肱动脉血管的应力、应变、弹性模量增量、脉搏波传播速度等力学参数，对于心血管疾病动脉血管的损害起到早期预测的作用。

随年龄的增长，人体动脉血管壁中结缔组织成分逐渐增多，平滑肌成分减少，血管壁僵硬度变大，血管顺应性下降，同年龄女性较男性血管顺应性偏低。Snigder 等应用超声技术对 648 例老年人，测量肱动脉顺应性与舒张性，证实肱动脉顺应性等指标可用来评估老年人外周血管的僵硬度。

目前人们逐渐意识到，以收缩性高血压为主的老年高血压患者，由于不同口径

血管的结构和功能特性大相径庭，仅仅测量肱动脉的标准血压、脉搏压或平均动脉压，对于判定高血压及并发症的病理生理学变化是远远不够的，从临床实用的角度提出了进一步了解肱动脉力学特性的需求，为此肱动脉血管生物力学从力学角度为心血管疾病的研究提供了新的测量手段。Tsioufis 等于 2003 年即研究报道了高血压患者在颈动脉窦刺激增强时颈总动脉弹性力学特性变化，从力学角度为心血管疾病的研究提供了新的测量手段。

已有文献报道，对于高血压患者，黏附分子（adhesion molecule）、整联蛋白（integrins）及胞外基质蛋白的结合位点及数量改变了血管壁弹性蛋白和胶原蛋白的含量及空间排列，导致血管僵硬度增大、顺应性减小、应力及应变减小、血管阻力增大，使血压进一步升高，从分子生物学的角度阐述了高血压阻力血管重构导致力学特性及功能的异常。国内生物力学动物实验已研究指出自发高血压大鼠血管重构存在非均匀性生长，动脉内壁细胞的生长速度大于外壁细胞的生长速度，与病理学上高血压动脉壁存在着内侵犯性生长相吻合。

在日益增多的心血管疾病中，动脉粥样硬化多为这些疾病的发病基础。研究表明冠心病患者组较无冠心病组肱动脉壁厚（BA-WT）和壁厚指数（WI）增大，肱动脉的动脉平均脉搏幅度百分数（%MPA）在冠脉狭窄组较无冠脉狭窄组偏低，近来又有学者对于动脉粥样硬化患者右颈总动脉（RCCA）的静态压力-应变弹性模量（Eps）进行了评估。结果表明：①对于一个心动周期中静态压的变化，重度 AS 的患者较轻度动脉粥样硬化患者及正常人大；②心动周期中相应的血管内径增加的幅度，动脉粥样硬化患者组较正常组变小；③动脉粥样硬化组和正常组的 Eps 明显不同。应用此方法对于动脉粥样硬化发病过程中的早期症状及病情进展进行了预测，发现动脉粥样硬化患者颈动脉血流切应力显著下降。血流切应力下降可影响颈动脉内中膜厚度的变化，对预测早期动脉粥样硬化有一定作用，而文献报道卒中与颈总动脉血流量、切应力、管周应力、弹性模量直接相关。踝-肱压力指数和颈动脉 IMT 的测定对于 2 型糖尿病患者并发动脉粥样硬化的筛选及其预后也具有一定的临床应用价值。尽管文献已证实，糖尿病血管的壁厚及弹性模量与血糖水平呈正相关，同年龄阶段的糖尿病患者血管僵硬度比正常人大许多，但是借助超声手段研究糖尿病患者肱动脉血管生物力学特性变化的较少见，有待进一步探索。

高血压、高血脂、糖尿病、肥胖等心脑血管疾病的高危因素对于血管力学特性的损害在于减小了血管切应力和应变，增大了血管管周应力，而这些力学性质的改变直接加速了血管动脉粥样硬化的进程。心力衰竭患者由于心脏负荷增大和血液灌流减小，外周脉管系统受损，表现为血管肥大重构及内皮功能紊乱所致的血管壁弹性力学特性发生改变。Kaiser 等用超声波测量心力衰竭患者的肱动脉壁力学特性。发现心力衰竭患者基线状态下的贯壁压-弹性模量曲线较对照组显著向下漂移；在硝酸甘油作用下，心力衰竭组的血管弹性力学参数有一定程度的改善。这可能是由于心力衰竭患者内皮缩血管肽水平较高，同时内皮缩血管肽 NO 旁路异常，外周动脉血流量减小，促进了血管轻度肥大和重构。由于心力衰竭时：①肱动脉血管壁胶原蛋白和弹性蛋白的数量和比例发生变化；②肱动脉血管壁胶原蛋

白亚类型发生变化；③肱动脉血管壁各组分空间排列发生变化，造成基础状态下，肱动脉血管壁反映自身僵硬度特征性指标弹性模量反而减小。Dammers 等报道肾衰竭患者血管的切应力降低缘于内皮缩血管肽－1 分泌增多致使血管外周阻力增大所致。

近年来，心血管生物力学研究领域的进展为疾病的诊断与治疗提供了重要的理论依据。尽管肱动脉血管超声生物力学研究方法仍然有待于改进，但是由于该技术为无创伤性检测手段，操作简便易行，可以在人体反复使用，这就为开拓用力学方法研究人类的在体血管力学性质、评估心血管疾病的进展及疗效，提供了定量分析手段。

（陈 明 马 静）

参考文献

1 Bank A J, Wilson R F, Kubo S H. Direct effects of smooth muscle relaxation and contraction on in vivo human brachial artery elastic properties. *Circulation Research*,1995,77(5):1008～1016

2 Bank A J, Kaiser D R. Smooth muscle relaxation effects on arterial compliance, distensibility, elastic modulus, and pulse wave velocity. *Hypertension*,1998,32(2):356～359

3 Bank A J, Kaiser D R, Rajala S. In vivo human brachial artery elastic mechanics effects of smooth muscle relaxation. *Circulation*,1999,100(1):41～47

4 Bjarnegard N, Ahlgren A R, Sonesson B, et al. The effect of sympathetic stimulation on proximal brachial artery mechanics in humans—differential behaviour within the length of the brachial artery? *Acta Physiol Scand*,2004,182(1):21～27

5 Bjarnegard N, Ahlgren A R, Sandgren T, et al. Age affects proximal brachial artery stiffness; differential behavior within the length of the brachial artery? *Acta Physiol Scand*,2004,182(1):21～25

6 庄磊，王伟娟，刘涛，等. 血流剪切力对动脉粥样硬化影响的临床研究. 中国医学影像技术，2006,22(6):889～891

7 Carallo C, Lucca L F, Ciamei M, et al. Wall shear stress is lower in the carotid artery responsible for a unilateral ischemic stroke. *Atherosclerosis*, 2006, 185:108～113

第二节　肺动脉高压的肺动脉血管超声生物力学研究

临床诊断肺动脉高压不仅要了解肺动脉压力升高的程度，而且要明确肺动脉高压的性质。在肺动脉高压的病理过程中，其在肺动脉血管的细胞和分子水平发病机制上有其重要的作用。

应用超声成像技术与生物力学方法相结合，获得活体状况下肺动脉超声生物力学模型，估测先天性心脏病伴肺动脉高压患者肺动脉血管的生物力学性质。

选择进行手术治疗的先心病室间隔缺损并肺动脉高压患者57例，所有患者均经右心导管测得肺动脉收缩压＞70mmHg，肺动脉舒张压＞50mmHg。男32例，女25例，年龄2～21岁，平均(7.53±4.31)岁。对照组选取为正常人21例(男12例，女9例)作为对照组，对照组年龄6～33岁平均(12.76±6.44)岁。使用美国Protocol-肺动脉Q104型生理监测仪与压力换能器(Medex-MX860压力换能器)相连接，获得右心导管所测肺动脉压曲线。右心导管干预试验：先记录基础状态肺动脉压力，静脉滴注硝普钠，监测肺动脉压力，同时监测袖带动脉血压。根据硝普钠干预试验前后的压力变化百分率来确定肺动脉高压性质。

肺动脉高压分型：根据硝普钠干预试验结果判定肺动脉高压的性质，将所选肺动脉高压病例分三组：①动力型肺动脉高压组22例，该组手术治疗后早期肺动脉压力降至正常；②混合型肺动脉高压组20例；③阻力型肺动脉高压组15例，均为艾森曼格综合征患者。

同时记录右心导管肺动脉压力曲线、肺动脉主干的图像，测量肺动脉内径。超声生物力学测量和计算：采集一个心动周期的10个肺动脉由开始收缩至收缩最大径的内径变化数据。对右心导管所测肺动脉压收缩期曲线的上升支，从压力上升起始点至收缩期末压力最高点采集各个肺动脉压数据，用于生物力学计算；同时把收缩期二维超声肺动脉内径扩展量及肺动脉压上升量分作10个递增量进行力学计算，尽量接近生物力学载荷试验的递增量计算方法。每个时点的(内径或压力)收缩递增量＝该时点的实际测量值－上个时点的实际测量值，并计算肺动脉内径或压力的平均递增量。然后分别将所测量的每一级肺动脉内径递增量与肺动脉压力递增量，输入计算机的血管生物力学数学模型，从分析其肺动脉压力变化计算应力变化，从肺动脉内径计算应变变化，分析其应力-应变关系。

根据本构方程式获取应力-应变曲线：

$$\varepsilon(\text{线应变})=\alpha_0+\alpha_1 P+\alpha_2 P^2;\sigma(\text{正应力})=b_0+b_1 P+b_2 P^2$$

式中：　P——压力；

　　α和b——物质常数。

计算获得物质常数 a 值和 b 值，得到代表组织生物力学特性的应力-应变关系。观察到对照组、动力型肺动脉高压组肺动脉血管从开始充盈至达到最大程度扩张的过程中，其血管内径出现明显的向外伸展运动，其肺动脉血管内压力上升。二维超声停帧图像分析见肺动脉内径从收缩充盈开始到收缩期最大程度扩张呈现逐步扩张的趋势。混合型和阻力型组肺动脉压力上升的速率很快，在收缩开始后就已经超过了 30mmHg，尤其在阻力型组于收缩中期就平均超过了 70mmHg。对照组肺动脉压正常时，肺动脉从开始收缩到最大内径能扩展 5.66mm；而在肺动脉高压的情况下，动力型肺动脉高压组的肺动脉平均扩展了 4.91mm，而混合型肺动脉高压组平均仅扩展了 2.47mm，阻力型肺动脉高压组则几乎看不出明显的血管壁扩张运动（平均仅扩展 1.55mm）。肺动脉高压各组的压力递增量均比对照组显著增高（$P<0.05$）（图 8-2）。在肺动脉压力明显上升的情况下，动力型肺动脉高压组的肺动脉血管腔扩张度相对较大，与对照组比较无统计学意义的差异（$P>0.05$），而混合型、阻力型肺动脉高压组肺动脉血管腔内径递增量很小，与对照组比较存在统计学意义上的显著性差异（$P<0.05$）。随着肺动脉压的不断上升，肺动脉血管内径的扩展性也受限，尤其是阻力型肺动脉高压组的肺动脉内径扩张明显受限制。混合型、阻力型肺动脉高压组的肺动脉压相近（$P>0.05$），两组的血管腔内径扩张都很少，但是阻力型肺动脉高压组的肺动脉血管伸展受限更加明显，表现为阻力型肺动脉高压组的应力-应变关系曲线更加压低。阻力型肺动脉高压组的所有肺动脉物质常数 a 值和 b 值参数均显著减小，较对照组有非常显著性差异（$P<0.001$）；阻力型肺动脉高压组肺动脉物质常数 a 值和 b 值参数与动力型肺动脉高压组相比较，均明显减小（$P<0.05\sim0.01$）。混合型肺动脉高压组的所有的肺动脉物质常数 a 值和所有 b 值参数均较对照组减小（$P<0.05\sim0.001$）。最有意义的是阻力型肺动脉高压组肺动脉物质常数所有 a 值和 b 值参数与混合型肺动脉高压组相比较，均可见统计学上的显著性差异（$P<0.05\sim0.01$）。

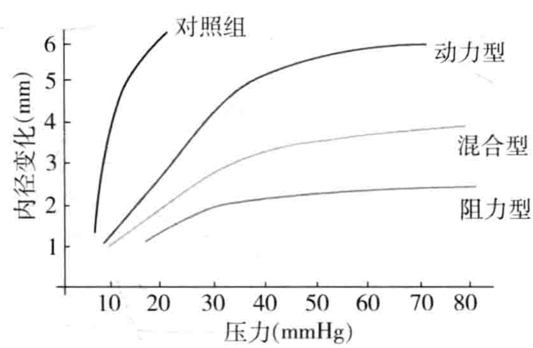


图 8-2　动力型、混合型、阻力型肺动脉高压组
肺动脉内径与压力变化的比较

先天性心脏病常合并有不同程度的肺动脉高压，通常根据肺动脉血管病变程度及其相应的血流动力学指标区分为动力型与阻力型肺动脉高压。肺动脉血管的病

理学改变可用 Heath-Edwards 肺血管分级来确定，肺动脉血管可逆性病变为Ⅰ～Ⅲ级的患者，可以进行手术治疗；对于肺动脉血管病变程度较轻的动力型肺动脉高压，手术治疗效果很好，而阻力型肺动脉高压（即艾森曼格综合征）的 Heath-Edwards 肺血管分级多为Ⅲ级以上（血管病变分级Ⅳ～Ⅵ级），属不可逆病变，已无手术指征。部分先心病常合并肺动脉高压，虽然肺动脉压力明显升高，但是 Heath-Edwards 肺血管分级尚不严重（混合型肺动脉高压），仍然可以采取手术治疗。不过临床评判肺动脉高压的性质、选择手术适应证的检查手段很有限，彩色多普勒超声虽能了解肺动脉高压的程度，但是仍不足以评价肺动脉高压的性质。尽管临床有多种探测肺动脉高压程度与性质的手段，但目前常用的监测手段仍较粗糙，尚不能提供肺动脉高压时肺动脉血管组织的物质特性和组织重构的信息。临床常用的右心导管吸氧、硝普钠、一氧化氮干预试验来评估肺动脉高压的性质，用肺活检术确定肺血管病变的分级是最为准确的手术前分析手段，但因需要开胸手术，使得其应用受到限制。鉴于临床上对先心病合并肺动脉高压患者需要了解肺动脉高压的程度，且需明确其性质，而超声生物力学方法能通过计算肺动脉高压患者肺动脉血管的力学参数以评估肺动脉高压的性质。

正常状态下的肺动脉应力-应变关系对于维持肺循环系统的低压特点有着重要作用，正常人肺动脉血管的内径-压力关系呈现二次方程曲线的倾向，正常组物质常数 a 值和 b 值的绝对数值大，反映了正常人肺动脉血管伸缩度大，血管内应力上升的速率较快；通过分析先天性心脏病肺动脉高压患者的肺动脉内径递增量与肺动脉压力递增量数据，采用血管生物力学数学模型计算代表组织生物力学特性的应力-应变关系，获得了应变物质常数（a 值）和应力物质常数（b 值），观察到动力型组的 a_0、a_1 值以及混合型、阻力型肺动脉高压组患者的所有物质常数 a 值和 b 值出现了异常的重构性变化，尤其在阻力型肺动脉高压组，尽管肺动脉压力显著增高，肺动脉血管内径的收缩期扩展却明显受限，血管伸缩度小。由此测量并计算出的混合型、阻力型肺动脉高压组的肺动脉物质常数 a 值、b 值参数的绝对值均显著减小（$P<0.001$），肺动脉高压时内径-压力曲线趋向于平直，阻力型肺动脉高压组的该曲线较混合型肺动脉高压组更加趋向于低平，阻力型肺动脉高压组所有的肺动脉物质应变常数（a 值）以及应力常数（b 值）参数均较混合型肺动脉高压组显著减低（$P<0.05\sim0.01$），提示通过肺动脉物质应变常数（a 值）及应力常数（b 值）参数的分析，可鉴别出适合手术治疗的混合型肺动脉高压。

肺动脉高压各组肺动脉的应变物质常数 a 值降低，提示肺动脉高压时肺动脉壁僵硬度增加，肺动脉血管在压力作用下的扩展能力下降，限制了肺动脉血管的扩张，导致血管壁应力-应变关系的改变。肺动脉高压组肺动脉应变的物质常数 a 值与应力物质常数 b 值的改变是肺动脉高压重构血管应力-应变曲线所反映的血管黏弹性变化的重要原因之一。根据肺动脉物质常数 a 值和 b 值的不同，即能判别其肺动脉血管的黏弹性等生物力学特点，从而推测其肺动脉血管病理变化的严重程度。实验性肺动脉高压生物力学试验已充分了解到肺动脉血管力学性质改变与血管组织病理学变化的这种内在联系。动物实验表明这种肺动脉管腔内压力急剧上升，而血管

腔却无法有效扩张的现象，正是反映了肺动脉高压时肺动脉血管的力学性质，称作肺动脉高压时的力学重构。肺动脉血管病理改变程度与血管扩展度、压力变化的关系已在动物实验中得到证实，血管组织病变程度轻时，力学重构程度也较轻，血管的扩展度好；肺动脉病变严重时出现了明显的力学重构，动脉厚度增加，纤维组织含量也相应增高。动物试验已经证明这与肺动脉高压时肺动脉的应力-应变曲线进一步变得低平，肺动脉血管的扩展能力进一步降低有关。

二维力学载荷方法测定肺动脉血管应力-应变的结果提示，肺动脉高压时肺动脉力学数据上也出现异常的重构性变化，实验性肺动脉高压大鼠肺动脉血管弹力层的组织学改变与血管应力增加一致，肺动脉血管壁力学性质的改变在血管弹力层结构变化的启动与调节方面起着重要作用。而且肺动脉高压实验鼠肺动脉弹力层的重构过程的逆转也与肺动脉血管壁的应力水平相关。肺动脉血管壁力学性质的改变在血管弹力层结构变化的启动与调节方面起重要的作用。采用超声成像技术与生物力学研究相结合的方法，对先天性心脏病肺动脉高压患者进行了肺动脉血管的超声生物力学研究。将右心导管肺动脉压力变化及相应的二维超声肺动脉内径变化进行对比分析，结合血管生物力学的理论及计算方法，获得了活体状况下的人肺动脉超声生物力学模型。应用逐级测量收缩期二维超声肺动脉扩展递增量与肺动脉压力递增量的方法来进行肺动脉力学计算是可行的，通过力学测量分析肺动脉高压患者肺动脉血管的生物力学性质，生物力学参数（物质常数 a 值和 b 值）在判定肺动脉压力显著升高、肺血管病理分级尚不很严重的混合型肺动脉高压患者的手术适应证方面具有一定的鉴别作用。超声生物力学测量可望成为无创伤评估先天性心脏病合并肺动脉高压患者的肺动脉高压性质及病理进程提供一定的参考。

（余　源　陈　明）

第九章 心脏超声生物结构力学测量

第一节 常规超声心动图测定室壁应力的方法

心脏作为循环系统的一个中心动力器官,心脏收缩能力直接反映心脏本身的功能状态。衡量泵血功能的常用指标,如每搏量、每搏作功、射血分数等受前、后负荷的影响,并不能直接反映收缩能力的水平。通过探索反映心脏负荷的指标室壁应力与反映心脏收缩性的指标心肌应变的关系来评价左心室功能。

室壁应力是指单位心肌断面积所承受的力。它与心室内压力及心室腔半径成正比,和室壁厚度成反比。在心动周期中发生连续性变化。舒张期末和收缩期末应力分别反映了心脏前、后负荷的大小。

用常规超声心动图测定左心室舒张期末内径(LVDd)和收缩期末内径(LVDs);室间隔舒张期末厚度(IVSTd)和收缩期末厚度(IVSTs);左心室后壁舒张期末厚度(LVPWTd)和收缩期末厚度(LVPWTs),通常将以上数据测 3～5 个心动周期,取平均值,用于左心室应力的计算。同时测量上肢肱动脉收缩压。左心室壁应力测量有多个计算公式,目前常用的公式如下:

左心室壁应力(正应力 σ)是室壁厚度、室腔大小和结构和室内压力的函数,作用在室壁上的圆周、径线、径向应力。它是基于心动周期任何时间作用在心室壁内的力量须与作用于室壁上的力准确平衡。

左心室壁收缩期应力(σ)通常采用下列公式计算:

$$\sigma = SBP \times LVDd / 4h(1 + h / LVDd)$$

式中: SBP——收缩压;

h——左心室壁厚度=(IVSTd+LVPWTd)/2);

单位——kPa。

所测数据×1.332 换算成力的单位(dynes×10^3/cm^2)。

第二节　室壁应力-应变的关系评价高血压病左心室收缩功能

采用前述超声测定左心室的室壁应力，利用组织多普勒超声测定左心室的应变，获得左心室的室壁应力（stress）与应变（strain）关系，用以评价高血压病左心室收缩功能。笔者曾应用常规超声心动图测定左心室收缩期峰值应力（P_{T}m），应用组织多普勒成像，采集心尖二腔观的心脏动态图像，分别将取样点置于前壁基底段和中段内膜下心肌层，获取心肌应变曲线。且将高血压患者分为左心室正常构型组（n=25）与左心室重构组（n=30）两类，观察到高血压患者左心室收缩期纵向峰值应力较对照组显著增高（P<0.05～0.01）。左心室前壁基底段和中段的纵向应变也是高血压病患者较对照组显著下降（P<0.01）。直线相关分析显示高血压病患者收缩期纵向峰值应力与前壁基底段和中段的纵向应变呈良好的负相关（r 值分别为－0.75 与－0.66）。根据力作用方向的不同，将室壁应力分为左心室收缩期纵向应力和圆周应力两种。当血压升高时，心脏后负荷增加，心脏射血阻力增加，心肌纤维收缩速度下降，心脏排空能力减低。根据 Laplace 定律，室壁应力与心室内压力和心腔半径成正比，与室壁厚度成反比。因此，心肌肥厚时，心脏可通过代偿机制，使室壁应力保持在正常范围。

心肌应变是指心肌受力后发生的相对形变，在理论上，心肌应变应是反映心肌收缩性较为直接而客观的指标。根据心肌纤维的解剖排列，心肌纤维在长轴方向排列的舒缩运动在正常心功能的维持中应起重要作用。

心脏的收缩功能不仅与前、后负荷有关，而且还与心肌本身的收缩性有关。高血压病后负荷的增加，可使心肌纤维的收缩程度与速度降低。如在后负荷不变的情况下，心肌收缩性的下降，必然会使心肌纤维缩短速度和程度降低。室壁应力-应变正是反映心肌这一状态的关系。在高血压病两组中室壁应力-应变的改变提示心肌收缩性的异常，其中左心室重构组的心肌收缩性损害较明显，由于心脏室壁应力与应变的关系不依赖于心脏后负荷，采用心脏室壁应力与应变的关系评价高血压病左心室收缩功能，能更客观反映心肌本身的生物力学特性，可能成为评价在体心脏心肌病理生理改变的有效方法之一。

第三节　室壁瘤形成的室壁应力与应变

室壁瘤是急性心肌梗死后的重要并发症之一，其形成后极易造成室壁附壁血

栓、心律失常、心力衰竭、心肌穿孔等并发症。因此，早期、准确预测和评价室壁瘤的形成和发展对临床治疗具有重要的意义。笔者利用心肌应变和室壁应力对室壁瘤形成的生物力学机制进行研究。应变可直接反映局域心肌纤维缩短和伸长的程度，不受心脏整体运动和周围组织牵拉的影响，为定量评价局域心肌功能提供新的参数。因此，可早期、客观地对室壁瘤的形成发展进行分析研究。

根据心肌纤维排列及收缩的特点，纵向心肌的收缩运动占整个心室收缩的70%，心脏在长轴方向的舒缩运动在正常心脏功能维持中起重要的作用。以舒张期末(即等容收缩期)作为分析心肌运动的起点，正常心肌在收缩期沿长轴方向缩短为负应变，舒张期心肌拉长为正应变。正常人的心肌应变峰值在心室壁的不同节段内是均匀一致的；笔者在左心室前壁采集五个取样点的应变峰值，研究结果显示心肌梗死组的应变峰值低于对照组，部分取样点之间具有统计学上的显著性差异，说明了梗死区域及邻近梗死区域的心肌局部变形能力减低，而远离梗死区域节段的心肌变形能力并未受影响。测定心肌的应力可根据心动周期时相的不同，分为舒张期末和收缩期末应力；根据力作用的方向，分为左心室收缩期室壁径线应力和左心室收缩期室壁圆周应力，前者力作用于左心室长轴方向，后者力的作用方向与前者垂直。

笔者曾选择 30 例心肌梗死患者分为两个亚组，室壁瘤组(9 例)和无室壁瘤组(21 例)，其中前壁、前间壁 21 例，下壁 9 例。采用组织多普勒测定心尖二腔观的动态图像各取样点纵向收缩期峰值应变，按照前述的公式计算收缩期室壁纵向应力峰值。心肌梗死组左心室前壁心肌节段的应变峰值均显著下降，部分取样点应变峰值在心肌梗死组和正常对照组均有显著性差异($P<0.05$)。心肌梗死组的左心室纵向收缩期峰值应力明显高于正常对照组[正常对照组和心肌梗死组中分别为(16.42±2.56)kPa，(22.34±6.31)kPa，$P<0.05$]。心肌梗死组的应力较正常对照组增大，而且出现室壁瘤的心肌梗死组的应力(26.60±5.30)kPa 较未出现者(20.92±6.07)kPa 更大，两者具有统计学上的显著性差异($P<0.05$)。

室壁瘤最常见于透壁性心肌梗死的心尖部，延伸至前壁也较常见，其发生率约占心肌梗死的 22%。Richard 分析左心室射血期心室内流场后发现，左心室壁受力总是心尖部向心底部逐渐降低，形成了明显的压力梯度。左心室收缩期末，整个左心室内压力梯度消失，正常左心室心尖部心肌受力相同。急性心肌梗死后，与正常对照组比较，心肌梗死患者左心室收缩末内压变化不大，左心室纵向收缩期峰值应力增大，梗死区域局部室壁应变减小，在较大的左心室纵向收缩期峰值应力作用下，应变能力降低的变薄梗死区局部心肌就会向外膨出，同时开始形成室壁瘤。根据室壁运动力学分析，心尖部在参与完成左心室射血功能时承受着最大的压力。心尖部的室壁瘤较常见，室壁瘤开始形成时，只要心尖部室壁向外膨出，即使是很轻微的膨出也会出现反向运动。于左心室前壁和下壁出现反向搏动的最高点做一连线，测量心尖到此线的垂直距离，就可对瘤腔的大小进行初步估测。室壁瘤形成后，出现反向搏动的最高点与心尖的垂直距离越大，心尖越向外膨出，则收缩期梗死处局部心肌受到的室壁应力就越小。由此可以推论，在这个力学平衡过程中，当室壁瘤局部向外膨出的垂直距离增大所代偿减小的应力与整个左心室腔的收缩期室壁径线应

力作用到各部位心肌相同时，则梗死区不再向外膨展，室壁瘤最终形成。如果梗死区面积较大，整个心室腔应力超过了垂直距离增大所代偿减小的应力，则可能导致局部心肌破裂这一严重的并发症。心肌梗死组出现室壁瘤者的左心室纵向收缩期峰值应力比未出现室壁瘤者更大，这说明在室壁瘤形成的生物力学过程中，左心室纵向收缩期峰值应力较大的患者更易形成室壁瘤。

由于室壁瘤形成后极易造成室壁附壁血栓、心律失常、心力衰竭、心肌穿孔等并发症，现在多数学者认为，室壁瘤形成后，无论症状轻重，均需进行外科手术修补。因此，通过动态观察，计算左心室腔的室壁应力、应变在不同时间段的变化，即可对室壁瘤的发展做出初步估计，为进行早期的临床治疗、临床干预提供最佳时机。

第四节　心肌僵硬度评价原发性高血压病左心室重构的左心室收缩功能

心脏的僵硬度为心脏的力学性质之一，它包括了心肌僵硬度和心腔僵硬度。通常需采用介入超声印压系统（intervention ultrasound indentation system，IUIS）获取心肌僵硬度。介入超声印压系统还能测定舒张期心肌的弹性模量、黏弹性参数等力学参数。

应用普通超声心动图也可简便地计算最大心肌僵硬度（maximal myocardial stiffness，maxEav），计算公式为：

最大心肌僵硬度（maxEav）＝δes/[km·loge(Dmes/Domes)]

式中：δes（单位：N/cm^2）＝1.332×[Pes·Dmes/2Hes]·[1－Hes/Dmes－$Dmes^2/2Lmes^2$]＋1.332Pes/2

左心室收缩期末压力（Pes）由肱动脉血压推算：Pes＝(SBP－DBP)/3＋DBP，单位：mmHg（1mmHg＝133.32Pa）。

km＝(2/3)(2＋$Dmes^2/Lmes^2$)为常数，Hes、Dmes、Lmes分别代表左心室收缩期末壁厚度和左心室中壁短径、长径，Dom为应力等于0时的左心室收缩期末内径，由左心室收缩期末应力与左心室收缩期末内径对数的回归方程得出（心肌僵硬度的单位：N/cm^2）。

高血压病导致心室肌因长期处于强收缩力状态而使心室结构与形态发生改变，即左心室重构。高血压左心室重构形成的主要刺激因素是室壁应力。在左心室重构中，左心室收缩功能障碍发挥独立的作用。左心室重构是左心室心肌在应力的作用下产生的变形，有其特殊的生物力学特点。对左心室重构的生物力学特性的分析，将会为分析高血压病的病情进展、治疗措施及疗效评价提供更加可靠的依据。

室壁应力即单位心肌面积上所受的作用力。单位为 N/cm^2。它与心室内压力及心室腔半径成正比，与二倍的室壁厚度成反比。室壁应力是反映心脏负荷情况的指标，它是决定心肌耗氧量的最重要的因素，而心肌耗氧量与心肌收缩性密切相关，故左心室室壁应力已被用来分析心肌耗氧量、左心室收缩功能及由于压力或容积过量所导致的心肌肥厚。高血压左心室压力负荷的增加导致左心室室壁应力的增加，室壁应力的增加即意味着左心室重构所导致的左心室心肌的弹性降低，单位心肌的收缩状态变差。由于室壁应力与室壁厚度成反比，高血压左心室重构时的心肌肥厚，其目的是降低室壁应力，使室壁应力正常化，从而降低室壁应力对心肌的机械性刺激，改善左心室重构的心肌收缩功能。虽然室壁应力正常化对改善心肌功能有利，但是室壁应力的正常化也影响了单独用应力来评价高血压病心肌功能的准确性。

动物实验证实，应变可以较准确地反映局域心肌收缩功能，但应该看到，应变在力的作用下发生，如果抛开力的因素单纯用形变来评价心肌功能是不全面的。左心室重构时单位重量心肌的收缩性能降低。对单位心肌收缩性能的分析是对心肌生物力学特性的最根本的反映。心肌僵硬度即左心室收缩期末应力-应变关系线的斜率，是反映单位心肌收缩状态的生物力学指标。在高血压左心室重构中，左心室室壁应力及应变均发生变化，通过分析心肌僵硬度可在临床评价各类心脏病患者的左心室收缩功能。该指标不受左心室构型变化的影响，不受左心室前、后负荷、心率、年龄等因素的影响，只对心肌收缩力的变化敏感，是反映单位心肌收缩功能的敏感指标。应力-应变关系是一个相对独立的客观指标，可以反映心肌本身的生物力学特性。也有文献通过测定心肌梗死患者的心肌僵硬度，发现心肌梗死患者这两项指标较正常组明显降低，差异具有显著意义，说明心肌僵硬度可以评价心肌功能。Jamel 等也提出，若反映局域心肌收缩性的真正特点，须分析应力与应变的关系。

笔者的研究结果发现，高血压左心室重构各组的心肌僵硬度明显增大，与正常对照组间有明显差异性($P<0.01$)。说明高血压左心室重构时，心肌弹性的降低、室壁应力的增高导致心肌僵硬度的增大。正常构型组与对照组间差异性明显，说明心肌僵硬度对心肌功能变化十分敏感，轻度的左心室重构即可导致该指标的改变。高血压病左心室收缩期末室壁应力增大的机械性刺激使心肌肥厚以降低室壁应力，只有降低收缩期末室壁应力才能使左心室收缩期的射血在一定的收缩状态下升高，而室壁应力的正常化使本研究中正常构型组、向心性重构组与向心性肥厚组间无明显差异性($P>0.05$)。离心性肥厚组由于左心室内径明显扩大，心肌纤维被动伸长，室壁应力明显增高，心肌僵硬度明显增大，但与高血压其他三组间无明显差异性($P>0.05$)。这也从侧面支持了“左心室重构的不同类型与高血压的严重程度不一定有关”。总之，心肌僵硬度对高血压左心室重构的生物力学特性的改变十分敏感，是反映左心室单位心肌生物力学特性的特异性指标。

第五节　心肌最大弹性模量在原发性高血压左心室收缩功能评价中的应用

心肌弹性模量(myocardial elastic modulus)反映心肌组织在弹性变形过程中，应力与应变的关系，表示心肌变形难易的程度。

模量的性质依赖于形变的性质。与血管弹性有关的指标有顺应性、弹性模量和可扩张度等。

采用超声心动图测定心肌最大弹性模量(Emax)，用以评价原发性高血压左心室重构的心肌生物力学特性，随机选择 96 例原发性高血压患者和 30 例健康人(正常对照组)。用超声心动图测定左心室收缩期末及舒张期末内径、左心室收缩期末容积、心肌重量指数(LVMI)、相对室壁厚度(RWT)、射血分数(EF)、短轴缩短率(FS)。根据心肌重量指数和相对室壁厚度将 96 例原发性高血压(EH)患者分为左心室正常构型亚组、向心性重构亚组、向心性肥厚亚组、离心性肥厚亚组四组。应用超声心动图各测值计算最大弹性模量(E_{max})。

测量指标：

最大弹性模量(E_{max})计算方法：

$$E_{max}=Pes/(Ves-Vop)$$

注：Pes、Ves、Vop 分别为左心室收缩期末压、左心室收缩期末容积及左心室收缩期末期压力-容积关系线在 x 轴上的截距，Vop 通过 Pes 与 Ves 直线回归方程获得；Pes=(SBP－DBP)/3＋DBP。

笔者应用超声心动图对 96 例高血压患者和 30 例正常对照组，进行最大弹性模量的测量。同时测定左心室收缩期及舒张期末内径、左心室收缩期末容量、重量指数和相对室壁厚度、射血分数、短轴缩短率。结果见正常对照组与高血压组间、高血压各亚组间射血分数、短轴缩短率等心脏收缩功能参数均未见统计学上的显著性差异($P>0.05$)。正常对照组的最大弹性模量平均为(0.209±0.001 4)mmHg/ml，高血压正常构型亚组为(0.520±0.007 5)mmHg/ml，高血压向心性重构亚组为(0.697±0.008 4)mmHg/ml，高血压向心性肥厚亚组为(0.827±0.015 5)mmHg/ml，高血压离心性肥厚亚组为(0.771±0.012 9)mmHg/ml。最大弹性模量在高血压患者呈现增高的趋势；在正常对照组与高血压各亚组间差异有统计学意义；在高血压各亚组间最大弹性模量的差异也具有统计学上的显著性意义($P<0.01$)。应用超声心动图无创测定最大弹性模量对各类心脏病左心室重构心肌生物力学特性的评价具有一定的诊断价值。

(刘志跃)

参考文献

1 Quinones M A, Mokotoff D M, Nouri S, et al. Noninvasive quantification of left ventricular wall stress: Validation of method and application to assessment of chronic pressure overload. *Am J Cardiol*,1980,45(4):782～790

2 Onose Y, Oki T, Mishiro Y, et al. Influence of aging on systolic left ventricular wall motion velocities along the long and short axes in clinically normal patients determined by pulsed tissue doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 1999,12(11):921～926

3 Edvardsen T, Gerber B L, Garot J, et al. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans. *Circulation*,2002,106(1):50～56

4 Greenberg N L, Firstenberg M S, Castro P L, et al. Doppler derived myocardial systolic strain rate is a strong index of left ventricular contractility. *Circulation* 2002,105(1):99～105

5 Edvardsen T, Skulstad H, Aakhus S, et al. Regional myocardial systolic function during acute myocardial ischemia assessed by strain Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol*,2001,37(3):726～730

6 Amstrong G, Passquet A, Fukamachi K, et al. Use of peak systolic strain as an index of regional left ventricular function:comparison with tissue Doppler velocity during dobutamine stress and myocardial ischemia. *Am Soc Echocardiography*,2000,13(8):152～157

7 Jamel F, Kukulski, Strotmann J, et al. Quantification of the spectrum of changes in regional myocardial function during acute ischemia in closed chest pigs:an ultrasonic strain rate and strain study. *Am Soc Echocardiography*,2001,14(9):179～189

8 王金锐,娜日苏,秦林金,等. 室壁应力与应变的关系评价高血压左心室收缩功能. 中国医学影像技术,2003,19(12):1646～1649

第十章 有限元分析法及在心脏功能测量中的应用

心血管疾病是现代社会严重威胁人类健康的主要疾病，借助于医学影像技术，定性和定量地分析心肌的运动，进而研究其与心脏疾病的关系已经成为现代医学研究的热点。

20 世纪 90 年代以来许多学者致力于该领域的研究，并引入众多学科的研究成果对左心室进行建模与分析。根据心脏的结构示意图，可以利用计算机强大的计算能力和图形处理显示能力，建立心脏模型，以便深入研究心脏活动机制，模型不仅要从形态上仿真心脏，模拟真实心脏的运动过程，而且要能够仿真心脏病理状态。现代计算功能以及数学建模的高速发展为把心脏生理学的各个部分结合起来研究提供了条件，强大的计算功能意味着可将单个细胞系统的电生理模型、机械收缩模型和生物化学模型集成到二维和三维，最终进入整个心脏的器官模型之中。心脏建模仿真的最终目标是精确预测整个器官在正常和病理条件下的行为，如心肌缺血或者心律失常等，并为临床诊断疾病提供资料。

心脏建模的研究是生物医学工程领域中探索性极强的课题，涉及的理论、研究领域多，技术实现难度大。在研究方法上，应将近年来生物医学工程领域和其他学科的新方法、新理论引入到该项研究中，这必将有益于今后进一步认识心血管系统的运动规律和本质，深入了解心血管系统疾病和临床表现之间的关系。

第一节　心脏三维重建技术与有限元法研究现状

在心脏医学影像领域，常见的有：磁共振成像 MRI（magnetic resonance imaging）、单光子发射型计算机断层扫描（single photon emission computed tomography，SPECT）、计算机层析 X 线摄影术（computed tomography，CT）等，每一种成像技术都存在着各自的优缺点。

通过目前的医学成像技术心血管造影术、心脏超声、核素成像、计算机层析 X 线摄影术和心脏超声磁共振成像术等图像分割所得的心脏序列图像数据的心脏表面

运动重建技术研究与应用，是当前医学图像领域中对心血管疾病的临床诊断与治疗中判断心脏功能的重要依据。

医学图像技术的快速发展带动了图像处理技术的进一步成熟，在早期的医学图像分析中，心脏图像建模主要利用的方法包括：可形变模型、表面模型等。这些模型都是纯几何的并且大都是在磁共振心脏图像分析上有过大量应用，目前应用于 CT 和 SPECT 心脏图像的分析与建模，也同样具有重要的临床意义。特别是在心脏运动建模技术中，一个好的模型表达方法是运动建模的基础。有限元方法在生物运动力学建模中取得过许多应用成果，所以目前国内外许多学者正在探索用有限元方法来对心脏进行运动建模，并已取得一定的成果。下面简要讨论这些理论方法及取得的研究成果。

一、心脏三维重建技术研究成果

三维表面重建是基于 3D 数据库的，而形变模型则是表面重建经常采用的方法，该模型应用了几何、力学和逼近理论等知识，建立了几何模型，如椭球、长方体、超二次曲面等来描述需要恢复的 3D 形状，用动力学方法建立形变模型。然后根据 3D 数据构造外力，使模型不断变形以满足数据约束的要求，用数值计算方法求解动力学方程后得到几何模型参数，从而获得重建的物体表面。它在图像分割、匹配、跟踪具有解剖结构的心脏方面有很大的优势，并能适应心脏组织周期性变化和不同的心脏个体。有代表性的实现方法主要有：①Johan Montagnat 和 Herve Delingette 在三维图像中引入时间约束的基础上已经成功应用了可变模型处理四维心脏图像的分割问题，实验得到的左心室表面分割的精度和它的体积，非常接近临床人工计算的结果。Michael R. Kaus，Wiro Niessen 等学者证明了可变模型是非常适合处理三维心脏的 MRI 图像数据，完全有希望实现图像自动分割和提取；②香港科技大学史鹏程教授和 Glynn Robinson 已经发展了基于 MRI 图像数据新的可变模型，该模型是以物理学为基础，用它获得了速度信息和基于心内膜和心外膜边界跟踪的边界信息；③Eric Bardinet 和 Laurent D. Cohen 等人提出了一种基于可变参数模型的方法分析左心室，该参数模型给出了一系列三维图像点紧凑的表示方法，并在图像数据中跟踪心室表面的变化。因此，可以推断出心脏定量的参数；左心室壁的运动、左心室容积、射血分数、心脏运动的振幅和扭曲程度，实验的精确度较高。

超二次曲面法是可形变模型用于 3D 心脏图像分析的传统方法，主要的代表方法是：①T. Mcinemey 和 D. Terzopoulos，Metaxas 提出清晰模型的超二次曲面参数表示法。Park 在重建左心室肌壁中间层运动时引入了函数参数的概念，后来 Park 等人又把这种模型推广到了体积模型，并将该模型纳入 Metaxas 的基于物理学的可形变模型的框架下，以便基于特征的配准算法有更好的（robustness）准确性；②Dimitrios Perperidis 在最近的 2005 年引入可变模型的算法，很好地排列了因整体或局部形体差异产生的心脏形体空间位置的错乱。

表面形变模型的三维重建技术把线框模型中棱线所包围的部分定义成形体的表面，增加了面的有关信息及连接指针，然后利用形体表面的集合来描述形体的形

状。该模型能够精确地识别出目标形体的边沿并能分割出边界，一些国内外学者探索了很多的图像分割技术和分析方法，从而获得了不同的模型类型。目前绝大多数模型技术是基于能量的基本原理，它在静态的生物组织建模领域得到了成功的应用，表面模型大致分为离散模型和连续模型两类。在离散模型中它的主要特点是在表面重建中模型体积和物理点的变化，Metaxas，McInerney 和 Terzopoulos 利用表面重建中模型体积的变化，引入拉格郎日运动等式用一个随时间变化的能量函数能简洁的处理三维左心室医学图像，模拟模型的运动，独立控制点约束，从而引导模型的变化，在实验中应用了大量的三角面片构成了可变模型，实现了左心室的表面重建。在连续模型中，应用了一个根据局部能量函数变化的弹性表面模型分析了 MRI 和 SPECT 心脏图像。研究表明，外力促使弹性模型向左心室心壁中心运动，心脏壁厚的计算是计算弹性模型的表面和心壁内表面权重点的法向垂直距离。Metaxas 和 Terzopoulos 引入超二次曲面后，用了少量的参数对目标建立模型，用超二次曲面技术建立了左心室模型以及整合了图像分割的方法和形体分析。Coppini 等人基于心脏超声重建了三维模型，在 Hopfield 神经元理论能量最小演变的原理提取左心室边界，该算法避免了那些模糊不清的边界点的计算。

二、有限元法研究现状

有限元法应用于医学生物力学领域所取得的快速发展与进步，为运动医学生物力学领域的基础和应用研究提供了借鉴。基于模型的方法能获得心脏形体和运动新的描述。这些新的描述已经出现在很多相关的文献中，其他一些相关的参数还需临床进一步测试。Kyoungju Park，Dimitris Metaxas 等学者提出了一种心脏功能分析新的理论，用 MRI 的图像建立了一个基本的心脏模型，提出了有限元分析的方法计算整体和局部的功能性参数。该模型包括了左心室和右心室，具备了基本的心脏生理和解剖结构。他们应用了普通的心脏模型分析心脏运动的参数功能分析。这样的有限元模型是建立在物理模型的基础上的，每一个元素点的运动和物理点的运动基本相似，即符合牛顿第二运动定律。实验表明，基于这样的模型得出的结构完全可以表征心壁的运动和动态变化规律。

基于有限元方法的模型侧重于分析左心室各个内部单元的应力应变分布情况，在局部运动分析方面有限元模型比可形变模型更细致精确。Young 首先将有限元方法用于左心室的运动建模，他提出的有限元模型相对简单，左心室被划分成 16 个有限元单元进行分析，得到各心肌点上应变张量。该方法同样分为两步进行，首先重建了后向运动(称为重建拟合)，然后重建了前向运动(称为形变拟合)。在拟合的过程中对模型的形变采用了能量最小化的求解方式，最后的实验中未使用真实数据而仅采用左心室模拟器对算法进行了验证。

Haber 将有限元方法用于左右心室的建模，共使用了 222 个有限元单元。Haber 的研究侧重于分析右心室的运动情况，针对左右心室综合考虑，采用了 Lagrange 动力学方程来计算模型形变，模型外力由轮廓数据及标记线数据提供。通过在有限元模型内重建标记面组，计算标记数据对标记面模型法线方向上牵引力，作

为标记数据对有限元模型的外力，该方法能直接重建前向运动，计算应变张量。Hu结合心肌的物质材料属性，提出了基于有限元方法的左心室生物力学模型。Wunsche 在 Young 的有限元模型的基础上如何进行一系列相关参数的计算，包括：左心室容积、左心室内表面的面积以及表面上两点间的测量距离等，并介绍了一系列的左心室应变张量的可视化方法。

K Park 的方法与 J Park 的方法有相似之处，都采用了带参数的椭球模型来拟合心肌形状。与之不同的是：首先，K. Park 的方法综合考虑了左右两个心室，因此在J. Park 的形状参数的基础上添加了两个参数来反映左右心室间的位置关系；其次，K. Park 的方法在描述心脏形变时只用到了 3 个参数，分别是长轴收缩、径向收缩和切向旋转（扭曲），但是这 3 个参数能利用有限元分析的方法对每一个心肌点计算得到，而不像 J. Park 的方法只能对每一平行短轴平面的截面计算一组参数值。

虽然目前有限元方法在计算机图形学中对于非刚性物体不断有人研究，但根据CT 图像分割所得的数据结果，构建了较为成熟的有限元模型的心脏表面运动重建技术的研究与应用，并为临床所用，还正处于研究阶段。有限元模型应用于生命科学，尤其根据临床应用方面的考虑，在医学生物学领域的应用也日益扩大，基于有限元方法（finite element method，FEM）的心脏表面运动重建技术研究与应用；提出的这种利用有限元方法与物理力学原理的心脏表面运动建模技术的研究是利用先期的 CT 图像分割等技术预处理的数据结果，将心脏表面运动重建转化为形变模型的动力学问题，建立基于有限元方法的心脏表面运动重建模型。这样的运动重建模型图像无疑会对心脏可视化的直接临床诊断和治疗大有帮助，正因为如此它将会在未来一段时间内成为一个研究热点。

第二节　有限元方法的基本理论

有限元法是一种有效的离散化数值计算方法，它广泛应用于土木工程、航空、水利、流体力学、机械等连续性问题。伴随计算机科学技术的发展，它在科技和工程领域得到了越来越广泛的应用，由于有限元方法的通用性和有效性，这种数值方法的应用范围和领域必将被进一步拓宽和高度重视。

一、基本原理及特点

有限单元法的基本原理是将连续的求解区域离散为一组有限个单元且按一定方式相互联结在一起的单元组合体。由于单元能按不同的联结方式进行组合，且单元本身又可以有不同形状，因此可以模块化几何形状复杂的求解域，这样的组合体能模拟或逼近求解区域。由于单元可以有不同的联结方式，且单元本身可以有不同的形状，因此有限元可用于几何形状复杂的求解域。有限元利用每一个单元内的近

似函数来表示整个求解区域上的未知场函数，单元内的近似函数通常由未知场函数在各个单元节点上的数值和插值函数来表达，在求出节点上的值后，就可以利用插值函数确定单元组合体上的场函数，这样就将一个连续无限自由度的问题转换成离散的有限自由度问题。随着单元数目的增加，解的近似程度不断改进。如果单元满足收敛要求，近似解将收敛于精确解。它具有下面一些显著的优点：

1. *它便于处理复杂的边界条件* 以简单逼近复杂，把原本复杂的求解区域分成一个一个的单元，在相对简单的单元内建立公式，然后总体合成，逼近真实解。

2. *便于解决不均质材料或各向异性材料的问题* 特别适合求解具有复杂几何形状的问题，因为它不必用正交网格计算。

3. *能处理材料非线性和几何非线性问题并能解决结构动力问题* 虽然它开始是用来研究复杂的飞机结构中的应力的，但现在已应用到绝大多数学科领域的工程计算问题。

4. *适合计算机编程实现* 采用矩阵的形式表达，它便于编制灵活、通用的计算机程序，能被广大工程技术人员很方便地用来解决他们所面临的各种各样的工程实际问题。

有限元法已从弹性力学平面问题扩展到了空间问题，从静力平衡问题扩展到动态问题，有限元模型在三维建模上的应用日益扩大，许多研究展示了其优越的性能。

二、有限元法的步骤

伴随着计算机科学技术的快速发展，有限元法已是一种十分有效的数值方法，具有通用性和有效性，它能实现三种功能：参数定义、实体建模与网格划分。由于有限元方法的应用和领域的进一步拓宽，使其越来越受到高度重视。

有限元法分析和计算一般分为如下几个步骤：

1. *建立求解域并将之离散化成有限元* 即将问题分解成节点和单元。用网格将求解区域分为若干小块，即分成有限个单元，这是进行有限元分割的第一步。

2. *假设代表单元物理行为的形函数* 即假设代表单元解的近似连续函数。有限元采用分片近似，只需对一个单元选择一个近似位移函数，而不必对整个求解域选择函数。特别复杂性的几何形状，采用近似函数就显得更为合理。

3. *对单元建立方程，分析单元的力学特性* 应用物理直接法、变分原理和加权余数法中任一种，来确定单元的矩阵方程，导出单元刚度矩阵是单元特性分析的核心内容。

4. *将单元组合成总体的问题* 构造总体刚度矩阵，应用边界条件、初值条件和载荷。集合所有单元的平衡方程，以建立求解问题的平衡方程组。一是将各个单元和刚度矩阵集合成整个的刚度矩阵阵，二是将作用于各单元的等效节点力矩阵集成总体载荷列阵。

5. *求解总体微分方程组* 以得到节点的值。

6. *其他* 根据需要，得到其他重要信息。

如已求得节点位移，再根据位移与应变、应力关系求出应变与应力，速度、流

量等。

三、有限元法的剖分逼近概念及离散化

求解区域的离散化(结构离散)是进行有限元分割计算的第一步。剖分逼近即离散化概念是有限元法中最基本的概念。即把实际问题的整体求解域剖分为有限个基本单元,这可以通过有限个互不重叠的三角形、四边形或多边形等来分割求解区域。

所谓离散化,即由无限个质点组成的连续体转化为有限个单元组成的集合体。这些单元越小,越逼近原连续的求解域。如单元数目足够大,总可以逼近原连续求解域,这种离散就可达到化无限为有限、化难为易的效果。

结构的离散化是有限单元法分析的第一步,它是有限元法的基础。离散化的过程,简单地说,就是将分析结构物划分成有限个单元体,并在单元体的指定点设置结点,把相邻的单元体在结点处连接起来组成单元的集合体,以代替原来的结构。

第三节　有限元法心脏建模

在有限元法的心脏建模过程中,需要能模拟心脏发生的动态形变,这就需要建立心脏表面立体网格,即要把三维数据点用网格连接起来,这样当形变发生时,数据点之间的相互作用就可以确定,所以选择一种恰当的有限元网格结构是决定建模性能的关键。显然,平面的三角形网格并不适合用于三维空间结构,而六面体元的剖分处理算法是先作三角剖分,然后再两两合并相邻三角形,形成四边形,最后适当调整顶点位置以便使各个四边形更加匀称,这必然会出现过多的无法合并的三角形,需要采取一些特殊措施来对付,其难度与复杂度太大。同时还需要防止四边形的四个顶点落在同一平面上,使个单元体退化为薄片,影响有限元计算的质量。因此,既有局部坐标又有总体坐标的三维有限元的空间四面体元正好符合建立心脏表面的3D立体网格,其四面体剖分使得每个单元由四个三角形围成棱锥体,其难度与复杂度相对来说就小很多了,并且防止了单元的退化问题。

由表面三角形网格快速建立四面体网格,结合心脏这种形变模型的各种约束条件,建立心脏表面力学形变模型,以便满足空间四面体应用有限元法求心脏表面所有结点的位置矢量的需求,得到表面上任一点在载荷作用下的新位置,从而得到有限元方法的心脏表面重建模型。

一、动态有限元方程的建模

在动态表面重建过程中,使用的模型是一个由弹性物质构成的可形变的闭合表面模型,即这种形变模型可以弯曲、扭曲、压缩、拉伸成任意三维形状,表面重建的过

程就是形变模型在载荷作用下朝物体表面变形的过程，当模型达到平衡时，该模型就为所需要重建的3D物体表面，将其表示为：

$$r(u,v,t)=[x(u,v,t),y(u,v,t),z(u,v,t)] \tag{10-1}$$

式中：$(u,v)\in[0,1]^2$ 是特征坐标，t 表示时间。

边界条件：$r(0,v,t)=r(1,v,t),r(u,0,t)=r(u,1,t)$

初始条件：$r(u,v,0)=r_0(u,v)$，需重建的物体表面形状由下列点决定：

$$r'(u,v,t)=[x'(u,v,t),y'(u,v,t),z'(u,v,t)] \tag{10-2}$$

这里 $r'(u,v,t)$ 是物体表面点的3D坐标。由二维图像重建三维物体形状是一逆问题，该问题的解不具有唯一性，而且对噪声或离散化引起的误差极其敏感。为了解决这些问题，需要加上一些约束条件：光滑性、连续性等，在本书的3D表面重建中，我们将这些约束转化成心脏形变模型的约束条件，来建立基于心脏3D表面重建的动态有限元方程模型。

（一）形变模型的约束条件

心肌被视为是一种非刚性的、会发生形变的弹性体材料，心脏在收缩和舒张时必然会产生体积力或表面力，由弹性力学可知，当心脏发生形变时必将产生反抗变形的形变势能(I)，来保持它的表面的光滑性和内在特征，所以对于单元(e)，利用虚功原理，其形变势能可以定义为：

$$\begin{aligned}I[u(x,y,z),v(x,y,z),w(x,y,z)] &= \iiint_D \frac{1}{2}\varepsilon^T\sigma\,\mathrm{d}x\mathrm{d}y\mathrm{d}z - \\ &\iiint_D (w_x u + w_y v + w_z w)\mathrm{d}x\mathrm{d}y\mathrm{d}z - \iint_{c_\sigma}(p_x u + p_y v + p_z w)\mathrm{d}x\mathrm{d}y\end{aligned} \tag{10-3}$$

公式10－3中等号右边第一项为弹性体的应变能，第二项为体积力势能，w_x，w_y，w_z 为体积力分量，第三项为表面力的势能，p_x，p_y，p_z 为表面力分量。由于物体变形后，它的势能是减少的，故后两项取负号。

形变模型的动能为：

$$T=\frac{1}{2}\iiint\rho\left[\frac{\partial r}{\partial t}\right]^3\mathrm{d}u\mathrm{d}v\mathrm{d}w \tag{10-4}$$

这里 ρ 表示位于点 $r(u,v)$ 处的质量密度。

（二）心脏表面有限元模型的建立

将心脏的表面看成整个求解域，并对其进行剖分，剖分成有限个单元，在单元内定义函数，并且建立泛函表达式，即弹性体在表面力的作用下的势能表达式，用 I^e 表示单元内的泛函，有：

$$\begin{aligned}&I^e[u(x,y,z),v(x,y,z),w(x,y,z)]= \\ &\iiint_e \frac{1}{2}\varepsilon^T\sigma\,\mathrm{d}x\mathrm{d}y\mathrm{d}z - \iiint_e f^T w\,\mathrm{d}x\mathrm{d}y\mathrm{d}z - \iint_{c_\sigma} f^T p\,\mathrm{d}x\mathrm{d}y\end{aligned} \tag{10-5}$$

公式10－5中：

$$\varepsilon^T=\delta^{e^T}B^T, f=\begin{bmatrix}u(x,y,z)\\v(x,y,z)\\w(x,y,z)\end{bmatrix}=N\delta^e, \sigma=DB\delta^e,\ w=\begin{bmatrix}w_x\\w_y\\w_z\end{bmatrix},\ p=\begin{bmatrix}p_x\\p_y\\p_z\end{bmatrix}$$

将它们代入上式 10－5 中得：

$$I^e = \frac{1}{2}\delta^{e^T}\left(\iiint_e B^T DB\mathrm{d}x\mathrm{d}y\mathrm{d}z\right)\delta^e - \delta^{e^T}\iiint_e N^T w\mathrm{d}x\mathrm{d}y\mathrm{d}z - \delta^{e^T}\iint_{c_\sigma} N^T p\mathrm{d}x\mathrm{d}y \tag{10-6}$$

从而可得单元子域的泛函表达式：

$$I^e = \frac{1}{2}\delta^{e^T}k^e\delta^e - \delta^{e^T}F_{w^e} - \delta^{e^T}F_p^e = \frac{1}{2}\delta^{e^T}k^e\delta^e - \delta^{e^T}F^e \tag{10-7}$$

公式 10－7 中：$k^e = \iiint_e B^T DB\mathrm{d}x\mathrm{d}y\mathrm{d}z$ 为单元刚度矩阵；$F_{w^e} = \iiint_e N^T w\mathrm{d}x\mathrm{d}y\mathrm{d}z$ 表示等效节点载荷；$F_p^e = \iint_{c_\sigma} N^T p\mathrm{d}x\mathrm{d}y$ 表示表面力等效节点载荷；$F^e = F_w^e + F_p^e$ 表示单元节点载荷列阵，δ^e 表示节点位移列阵。把各单元势能进行叠加，就得到弹性体总势能，于是总势能为：

$$I = \sum_{e=1}^{n} I^e = \frac{1}{2}\delta^T\left(\sum_{e=1}^{n} k^e\right)\delta - \delta^T\left(\sum_{e=1}^{n} F^e\right) \tag{10-8}$$

公式 10－8 中 $K = \sum_{e=1}^{n} k^e$ 为弹性体总体刚度，$F = \sum_{e=1}^{n} F^e$ 为弹性体总载荷列阵，δ 为弹性体总的节点位移列阵。$K\delta = F$ 为弹性体总载荷列阵，在加入位移边界条件下可得到。

（三）三维表面重建的动态有限元方程建立

心脏的表面显然是运动的，力与位移都是时间 t 的函数，且除了弹性向量外还增加惯性向量与阻尼向量。惯性向量与节点加速度有关，而阻尼向量与节点速度有关，用来消耗模型的运动能量使其最终达到静止状态。

弹性力向量可用节点位移$\{\delta\}$和刚度矩阵$[K]$的乘积表示：

$$\{F_s\} = [K]\{\delta\} \tag{10-9}$$

弹性向量可用节点加速度$\{\ddot{\delta}\}$和质点矩阵$[M]$的乘积表示：

$$\{F_i\} = [M]\{\ddot{\delta}\} \tag{10-10}$$

阻尼向量可用阻尼矩阵：

$$[C] = \iiint [N]^T u[N]\mathrm{d}V \tag{10-11}$$

其中：u 为阻尼系数和节点速度$\{\dot{\delta}\}$的乘积表示：

$$\{F_d\} = [C]\{\dot{\delta}\} \tag{10-12}$$

从而运动方程为：

$$[M]\{\ddot{\delta}\} + [C]\{\dot{\delta}\} + [K]\{\delta\} = \{F\} \tag{10-13}$$

公式 10－13 中质量矩阵：

$$[M] = \iiint [N]^T\rho[N]\mathrm{d}V$$

式中：ρ——质量密度；

$[N]$——形态函数矩阵。

公式 10 - 13 中位移向量$\{\delta\}$是时间 t 的函数，速度向量$\{\dot{\delta}\}$和加速度向量$\{\ddot{\delta}\}$分别是位移向量对时间的一阶和二阶导数，载荷向量$\{F\}$为时间的已知函数。求解公式(10 - 13)就可得到整个结构的所有节点的位置矢量，由形态函数可得到表面上任一点的位置。

二、有限元方法的四面体元的应用原理与算法设计

在有限元的应用中，有三维四面体单元和六面体单元，而要采用能满足心脏这种特殊形变表面模型的应用，四节点的四面体单元相比其他立体单元网格来说，其实现的效果更好，复杂度更小。

（一）有限元方法的四面体元的应用原理

线性四面体(立体)元[linear tetrahedral(solid) element]是既有局部坐标又有总体坐标的三维有限元，常被称为常应变四面体元。每个四面体称为一个单元，每个四面体有 4 个节点且每个节点有 3 个自由度。单元刚度矩阵：

$$[k] = V[B]^T[D][B] \tag{10 - 14}$$

显然四面体元有 12 个自由度，每个节点有 3 个自由度。因此，对一个有 n 个节点的结构而言，其整体刚度矩阵 K 是 $3n \times 3n$ 的。可用高斯消去法和分解法求解方程组：$[K]\{\delta\}=\{F\}$，δ 是结构节点位移矢量，F 是结构节点载荷矢量。一旦求得未知的位移与节点力矢量，就可以用下式求得每个单元的应力矢量：

$$\{\sigma\}=[D][B]\{\delta\} \tag{10 - 15}$$

式中：σ——单元应力矢量；

δ——单元节点位移矢量。

（二）应用有限元法求节点位移矢量和单元应力的算法设计

通过以上的有限元方法的理论分析，我们设计了其算法的实现，其应用有限元法求节点位移矢量和单元应力的算法伪码如下：

```
Begin
Initialize E,NU, Element, Node, F;
Compute the length of the Element's cols and the length of the Node's cols;
        for  t=1 to the element_length;
      Compute the coordinates of four vertexes for every tetrahedral cell;
      Compute the temp k for the four vertexes;
      Integration all temp k for collectivity K;
  end -for-t;
      Load boundary condition and matrix to solve the linear equation;
      for i=1 to element_length;
        Calculate the element stress vector;
      end-for-i;
```

Compute the new tetrahedral mesh vector;

Terminate if tetrahedral mesh meets problem requirements;

End

算法首先初始化心脏表面的弹性模量(E)、泊松比(NU)、节点(node)、元素(element)以及每个单元上的收缩、舒张的等效载荷(F),考虑到心肌是近似不可压缩的,所以 NU 都取 0.4,弹性模量即杨氏模量(E)=50kPa。质量密度 ρ 取 1.07g/cm^3。其具体取值可参见人体血流动力学参数正常值;建立有限个单元和节点模型,导入所有单元和节点,初始化刚度矩阵为零。然后,计算每个单元的刚度矩阵(k),再集成到总体刚度矩阵(K)。接着,导入边界条件矩阵,求解线性方程组,得到节点位移矢量与节点力矢量。最后,由节点位移矢量,计算得到单元应力矢量与每个单元在三个方向上的主应力。

在实验中,首先利用心脏表面三维数据点,采用三维三角网格单元方法重构心脏的表面模型,共计 771 个顶点,1350 个三角面,其生成的模型如图 10-1 所示。然后采用快速构建不相重叠的四面体网格单元算法,防止了重复利用已生成过四面体网格单元的三角网格单元去生成新的四面体网格单元,很好地保证每个三角网格单元只有一次参与形成一个四面体网格的约束性,共生成了 619 个新的四面体单元,图 10-2 为在实验展示平台上生成的模型的实际效果图。

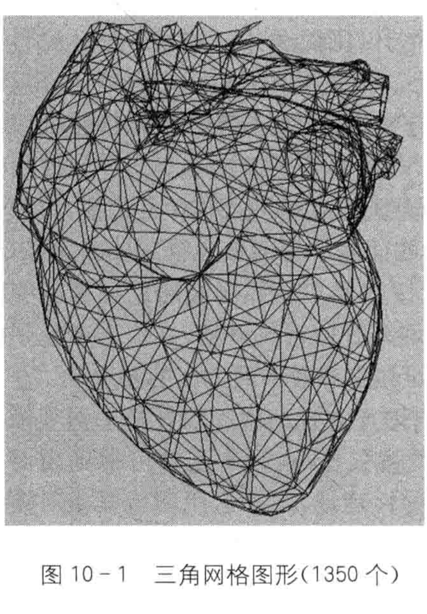


图 10-1　三角网格图形(1350 个)

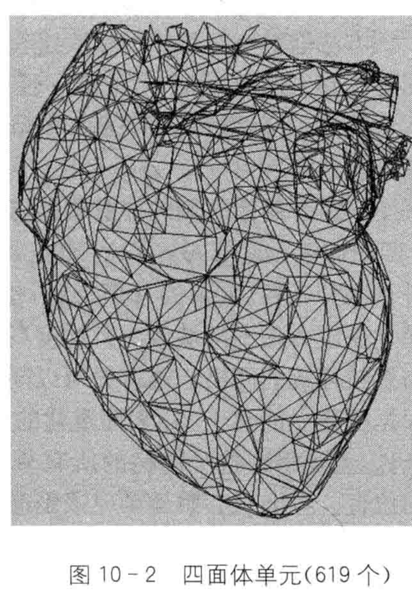


图 10-2　四面体单元(619 个)

在此基础上可以采用四面体网格,实现有限元常应变四面体网格单元的三维应力求解,从而得到整个心脏表面结构的所有节点的新位置矢量。结合心脏表面在每个单元上的缩张等效载荷与弹性力的共同作用下,向里收缩,向外膨胀时产生的形变势能(I),以及形变模型的动态有限元方程内、外部约束条件来得到整个结构的所有节点的位置矢量,再由形态函数可得到表面上任一点的新位置矢量,从而来构造

心脏缩张后的表面三维重建的模型。将来的工作是实现心脏表面上所有节点在载荷下的新位置矢量的计算，以及在新位置矢量下重建心脏表面形状。

第四节　有限元法心脏运动建模

基于有限元方法的模型更侧重于分析心室各个内部单元的应力应变分布情况，在局部运动分析方面有限元模型比可形变模型更细致精确。之所以采用四面体单元划分心脏表面实体模型，是因为用四面体单元划分三维实体很灵活，可以逼近较复杂的几何形状，并按需要在局部区域随意加密或变稀网格，而心脏的几何形状比较复杂、不规则，适合用四面体单元划分。

一、心脏有限元模型的应变分析

心肌是近似不可压缩的，心肌被视为是一种非刚性的会发生形变的弹性体材料，心脏在收缩、舒张时必然会产生体力或表面力；而应变分析是描述连续体内部形变的方法，是目前用于量化分析心脏形变的常用工具。许多心脏运动分析算法都使用应变张量来表示心肌的形变，应变张量是弹性力学中的概念，能包括形变的全部信息。该方法能对心肌组织的形变进行精确估计，因此被广泛应用于描述弹性塑性体的形变。在有限元模型中，重建心脏在整个心动周期中的 3D 形状以及任意心肌点的运动轨迹，并能对心肌的运动情况进行分析，是目前心脏图像分析领域中重要的研究方向。

图 10 - 2 为初始时刻的心脏表面有限元模型，全部由四面体单元组成，该模型由 619 个四面体单元组成，共 771 个节点。运用四面体单元剖分三维实体时，可以更灵活地进行剖分，逼近复杂的几何形状，也可以按需要在局部区域随意加密或变稀网格。通常在应力集中区域或应力梯度高的区域布置较密的网格，在应力变化平缓的区域布置较稀疏的网格。这样做可以同时满足精度和效率两方面的要求。

根据所建立的基于 3D 表面重建的动态有限元方程的模型以及基于形变模型的约束条件，就可得到整个结构的所有节点的位置矢量，由形态函数可得到表面上任一点的位置。考虑到心肌运动应该是连续的弹性运动，本书运用薄板样条对模型受力进行了优化，针对本书建立的四面体元心脏表面三维有限元模型，关键是导入边界条件求得作用在各单元节点上的节点力，计算模型中各单元节点的位移。已知位移，计算单元节点的应变，其中某一点的应变状态可用六个独立的应变分量表示：

$$\varepsilon^T = [\varepsilon_x \quad \varepsilon_y \quad \varepsilon_z \quad \gamma_{xy} \quad \gamma_{yz} \quad \gamma_{zx}] \tag{10-16}$$

其中：ε_x，ε_y 和 ε_z 是正应变，γ_{xy}，γ_{yz} 和 γ_{zx} 是切应变。用 u，v，w 表示四面体各节点沿 x，y，z 方向的位移，这些位移一般应为各节点坐标的函数，即

$$\left.\begin{aligned} u&=u(x,y,z)\\ v&=v(x,y,z)\\ w&=w(x,y,z) \end{aligned}\right\} \tag{10-17}$$

为了反映某节点总的应变状态，把公式(10－16)中 6 个应变分量用米泽斯屈服条件转换为米泽斯应变，即：

$$\varepsilon_{vm}^2=\frac{1}{3}[(\varepsilon_x-\varepsilon_y)^2+(\varepsilon_y-\varepsilon_x)^2+(\varepsilon_z-\varepsilon_x)^2]+2[(\gamma_{xy})^2+(\gamma_{yz})^2+(\gamma_{zx})^2] \tag{10-18}$$

所以，如何求左心室表面各单元节点的位移是求解心脏表面应变分布的关键。

心脏表面的几何形状比较复杂、不规则，适于用四面体单元划分，在所建立的有限元模型中，目前非刚体运动对应点估计方法已成功地运用于心脏心室的表面运动跟踪以及大脑皮质表面点匹配。

UNGCK 算法是一种结合了单位法线(unit normal，UN)算法和高斯曲率(Gaussian curvature，GC)算法各自优点的非刚体运动对应点估计方法，而且已应用在测量犬心脏的左心室体积膨胀系数上。有限元方法和 UNGCK 算法结合分析心脏表面应变，其适用于心脏三维实体的有限元单元网格模型。

在曲面造型中，曲面在任一点附近的形状与在该点曲面的主曲率的乘积即高斯曲率有关。该点与附近点的高斯曲率比较可以反映出该点附近的形状变化，故可以用高斯曲率表达该点的形状信息，对该点附近的形状质量进行评判。高斯曲率计算原理图图 10－3 所示。三维空间的 3 点确定 1 个平面，在这一平面内的这 3 点确定 1 个球，即确定该球的半径和沿着球的切矢。设 $\vec{N}$ 表示曲面 S 在一点 P 上的单位法矢，切 S 且经过 $\vec{N}$ 的平面与曲面相交成一条曲线。同样，不经过 $\vec{N}$ 但经过 P 点的平面与曲面同样也可以相交成一条曲线。让每一个法平面与一个方向及单位切矢 $\vec{t}$ 对应，即在曲线 P 点，一个法曲面曲率 k_{n}，对应一个位置。这个法曲面曲率随着切平面绕 $\vec{N}$ 的旋转而变化。k_n 存在最大和最小值，即为 P 点的主曲率。

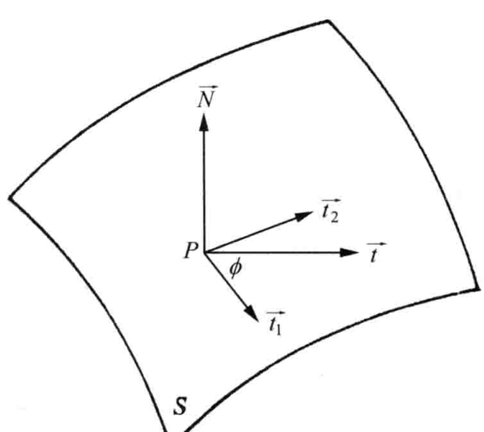


图 10－3　高斯曲率计算原理图

UNGCK 算法具有较高的准确率和较好的数值稳定性，但要直接用在心脏有限元模型上还应做相应的改进。我国学者刘复昌、夏德深在相关的论文中提出了一种基于左心室有限元模型的 α 剪枝平均 UNGCK 算法。论文的 α 剪枝平均 UNGCK 算法考虑到左心室有限元模型表面由许多三角形拼成，拓扑关系不规则，因此取在表面上与节点邻近的一些点代替节点邻域拟合曲面。在网格节点所在的拟合曲面上，以该网格节点为中心的邻域内重新找运动误差最小的点作为对应点，这样找到的对应点不再局限于网格节点。采用经典的刚体配准算法——最近点迭代(iterative closest point, ICP)算法来估计相邻时刻对应点的候选点，在一对多的对应关系下，它选取距离最近的且该点法线方向与待匹配点法线方向夹角最小的点作为对应点。α 剪枝平均的好处就是可以去除数据集中的一些不正常点(即过大或过小点)，而对正常的点改变很小，这样可避免把不正常点以相同的权值和正常点作平均，比直接对数据点作平均要合理得多。他们提出基于有限元和 α 剪枝平均 UNGCK 算法的左心室应变分析，利用 α 剪枝平均对 UNGCK 算法存在的局部运动函数与物体整体运动不一致的情况作修正，能直观、有效地反映左心室在整个心脏收缩期的形变情况及应变分布。

二、有限元模型的心脏运动建模

如何求心脏表面各单元节点的位移是求解心脏表面应变分布的关键。显然四面体元有 12 个自由度，每个节点有 3 个自由度，因此，对一个有 n 个节点的结构而言，其整体刚度矩阵 K 是 $3n\times3n$ 的，可求解 δ 的结构节点位移矢量，F 的结构节点载荷矢量。一旦求得未知的位移与节点力矢量，就可以用公式(10-19)求得每个单元的应力矢量。

公式(10-19)中，σ 是 6×1 的单元应力矢量，δ 是 12×1 的单元节点位移矢量，每个单元的 σ 形式为：

$$\{\sigma\}=\begin{Bmatrix}\sigma_x\\ \sigma_y\\ \sigma_z\\ \tau_{xy}\\ \tau_{yz}\\ \tau_{zx}\end{Bmatrix}=[\sigma_x\ \ \sigma_y\ \ \sigma_z\ \ \tau_{xy}\ \ \tau_{yz}\ \ \tau_{zx}]^T \tag{10-19}$$

其中前三项为正应力，后三项为切应力，在实际的程序设计实验中，这些参数的选择将根据要解决的问题进行调整和取值。

在建立基于有限元方法的心脏实体模型中，初始时刻的心脏表面有限元模型全部由四面体单元组成，该模型由 619 个四面体单元组成，共 771 个节点。在实际进行的程序检测中，我们发现 771 个节点中的 12 个点是在心脏表面有限元模型的上边缘，形成锯齿，它们即所谓的孤立点，有的形成的四面体体积 V 为零的，有的没有成为在我们所生成的四面体中的单元节点。因此必须把这些点先处理好，使其不得参与后面的有限单元的计算，以免影响求位移与应力的正确性。通过应用程序我们检

测到如果有四面体单元的体积为零的四面体，必须排除出去，否则会出现分母为零时得到无穷大的结果，显然这是不合理的。经调试程序时发现生成的四面体单元中共有4个四面体单元的体积为零。我们必须要把这四个四面体体积为零的四面体作上标记，使其不参加后面的有限元方法的计算，以免影响整个程序计算的精度与速度。综合上述考虑，那么对于心肌这种被认为是近似不可压缩的物质，我们参考人体血流动力学参数取其泊松比 v 都取0.4，弹性模量即杨氏模量 E 取50kPa，质量密度 ρ 取1.07g/cm^3。我们在有限元模型的心脏表面位移计算算法研究中，实际程序中采用的点是771个点减去这四个四面体体积为零的12个点后的759个节点，619个常应变四面体单元来计算的。

求节点位移矢量的算法思路设计

在进行有限元法求表面节点的位移矢量时，其中我们就要利用虚功原理与变分原理以及至关重要的边界条件来进行各初始条件的导入，进而求得在载荷的边界条件下心脏表面节点的位移矢量。在相关文献中的论述中计算单位法线及高斯曲率时，采用等间隔分布的网格数据点（如与坐标轴对应的点）作为节点邻域拟合曲面，也就是先将每层短轴方向的轮廓点拟合，得到短轴平面上形式统一的轮廓点数据；然后将长轴轮廓点数据转换成短轴平面数据形式，得到形式完全一致的心脏内轮廓表面线模型，考虑了肌纤维方向及其横截面方向的差异，运用了运动心脏模拟器验证本书模型的结果，简言之就是等参元、等间隔分层长、短轴法。由于先前采用的四面体算法不是按分层等间隔来进行考虑的，因此上述方法并不太适用于我们所建的心脏表面有限元模型，那么我们采用的是近似椭球体的各参数来进行模拟。其思想是：α 表示沿模型的基部到顶部方向的取值为 $-\pi/2\leqslant\alpha\leqslant\pi/2$，$\beta$ 表示沿模型圆周方向的取值，$-\pi\leqslant\beta\leqslant\pi$，其边界载荷力 F 是基于系数函数 $\cos\beta$，$\cos\alpha$，$\sin\alpha$ 的形式，向外、向内的 F 分别表示舒张、收缩的载荷力均由椭球体的参数函数来确定。考虑到进行的是心脏表面的四面体模型，并由于心脏本身的功能特点及人体血流动力学参数，心脏的收缩与舒张主要发生在下半部，即左、右心室，故应着重使得分析中的中心坐标点下移到心脏下半部的左、右心室的中心，使其满足并接近真实的心脏收缩与舒张形态。

第五节　心脏图像分析试验平台与仿真试验结果分析

在心血管病等心脏疾病的临床诊疗中，观察心脏二维序列图像是医师诊断病灶的常规方式。但是，要准确判断病变体的空间位置、大小、几何形状，以及与周围生物组织之间的关系，一定程度上给手术仿真和临床治疗带来了困难。因此，为了便于医师更好地进行疾病诊断工作，需要一个有效的分析平台来完成心脏序列图像数据的三维重建和可视化等工作。

心脏图像分析试验平台主要用于心脏图像序列的分析工作。三维体数据的显示主要有体绘制和面绘制方法，由于体绘制方法绘制的图像清晰，本平台侧重于体绘制方法。总的开发流程为先通过心脏图像采集设备采集图像数据，进行存储，以本平台为载体，导入图像数据进行可视化、运动重建等工作。以.net为开发平台，采用面向对象的方法，利用GDI＋类库提供的图像接口，建立心脏图像分析试验平台。

一、心脏图像分析试验平台设计结构

心脏图像分析试验平台设计结构如下图10－4所示，其主要分四个部分：

（一）心脏图像采集

心脏图像序列采集是整个系统的总入口。通过图像采集设备获得心脏图像数据。

（二）心脏图像处理与分析

图像处理的目的是通过消除噪声等干扰因素以获得更高的图像质量，一定程度上满足视觉要求。心脏图像分析的目的是通过调入大量序列图像进行分析，对空间序列上的一组图像在一个心动周期内的若干个采样的分析得到整个心脏的真实运动和形变过程。通过提取病态信息，协助医师对心脏图像进行分析，为诊疗提供科学依据。图像分析工作内容主要包括图像数据三维可视化、三维重建、运动重建、动态播放等内容。

（三）图像显示

图像显示是图像处理和分析的重要组成部分。就图像处理和分析的结果来看，图像显示的目的是借助图像显示和转换设备对图像直观展示，供操作者进行观察分析，为医师做出宏观决策。

（四）图像存储

图像存储是一个重要的环节。心脏图像包含大量信息，需要大量的存储空间。计算机内存和硬盘空间是重要的存储设备，内存可以提供快速存储功能，硬盘可以长久保存图像数据。

二、系统构成框图

系统构成框见图10－4。

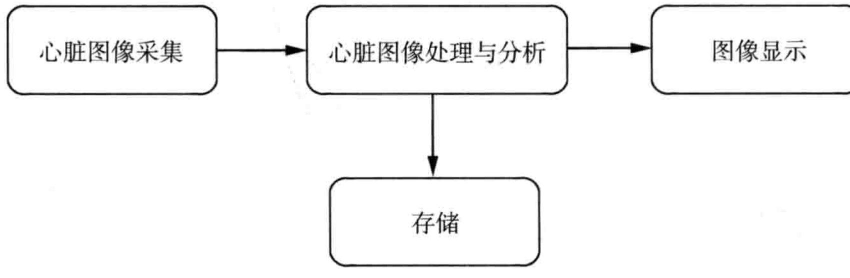


图10－4 心脏图像分析试验平台构成图

开发技术:采用面向对象的分析和设计方法。开发工具为 microsoft visual studio 2005,开发语言为 c#。

该系统是一个对心脏图像进行显示、演示、加工、建模的图像分析平台,除了拥有一般图像处理软件的基本功能外,还引进了心脏序列可视化、三维建模、运动重建的概念。通过该系统可以对心脏图像进行操作,获得理想化的处理效果。本系统的功能模块划分为六个部分,分别为文件操作、图像加工、图像分割、可视化演示、三维建模、运动重建,每个部分的功能不同,但各自的操作对象均为心脏图像。

本平台完成的开发任务主要是实现心脏图像的序列化工作,对心脏图像进行简单的加工;采用体绘制方法完成心脏图像三维体数据的绘制工作;采用粒子建模方法和网格建模方法,完成心脏图像针对心脏实体序列化分割,并对其结果进行三维重建。由于本平台涉及的范围比较广,包含的系统功能较多,能实现常见的图像处理和分析工作,但重点在于心脏图像序列的分析工作。在此平台基础上对较复杂、较特殊的图像进行分析与处理有待下一步完善。

本系统的功能模块划分如图 10-5 所示。

三、仿真实验结果及对比分析

针对结合了单元法线算法和高斯曲率算法各自优点的非刚体运动对应点的 UNGCK 算法的实验结果,对照我们对于心脏表面实现的有限元模型的运动重建的实验结果,表明基于有限元方法的有效性与正确性。

α 剪枝平均 UNGCK 算法实验结果在 Matlab6.5,有限元网格点数小于 550 个的条件下,对 6 个时刻标记线上平均位移绝对值进行了估计,得到了它们在不同时刻的 x,y,z 方向上的每次位移的绝对值都不超过 1.55mm。那么表明了心脏在收缩期间总体变化了 54.99%,在 6 个时刻的每一个时刻变化了约 9.1%,并且实验所得到的表面应变云图能直观、有效地反映整个心脏收缩期的形变情况及应变分布,下端心室表面的节点在收缩期时出现了明显的向下端运动并收缩的变化情况,对我们所要作的仿真实验结果具有一定的参考价值。

在实验中,采用的有限元网格点数为 771 个点去除 12 个无用点后的 759 个点,去除的这 12 个点中包括了那些形成的四面体体积为零的点和上边缘血管处没有形成四面体元的锯齿点,有限元四面体单元个数为 619 个,实现了心脏表面在每个单元上的收缩与舒张等效载荷与弹性力的共同作用下,整个心脏表面结构的所有节点的新位置矢量变化与四面体网格单元的三维应力求解,从而建立了心脏表面的三维运动重建模型。为了清晰地表明实验中各点的位移位置矢量的变化情况,随机从中抽取了 10 个点的位置变化情况来表示在 6 个不同时刻、不同载荷下单元节点位置矢量的变化情况。表 10-1 为初始时刻随机选取的位置的三维坐标,表 10-1～表 10-6 分别为心脏表面节点第二个时刻时节点位置的三维坐标到第六个不同时刻时节点位置的三维坐标变化情况。

通过上述 6 个不同时刻上平均位移绝对值的计算结果和心脏总体变化情况,从它们在 x,y,z 的三维方向上的位移值变化情况以及心脏体积比的变化情况,笔者的

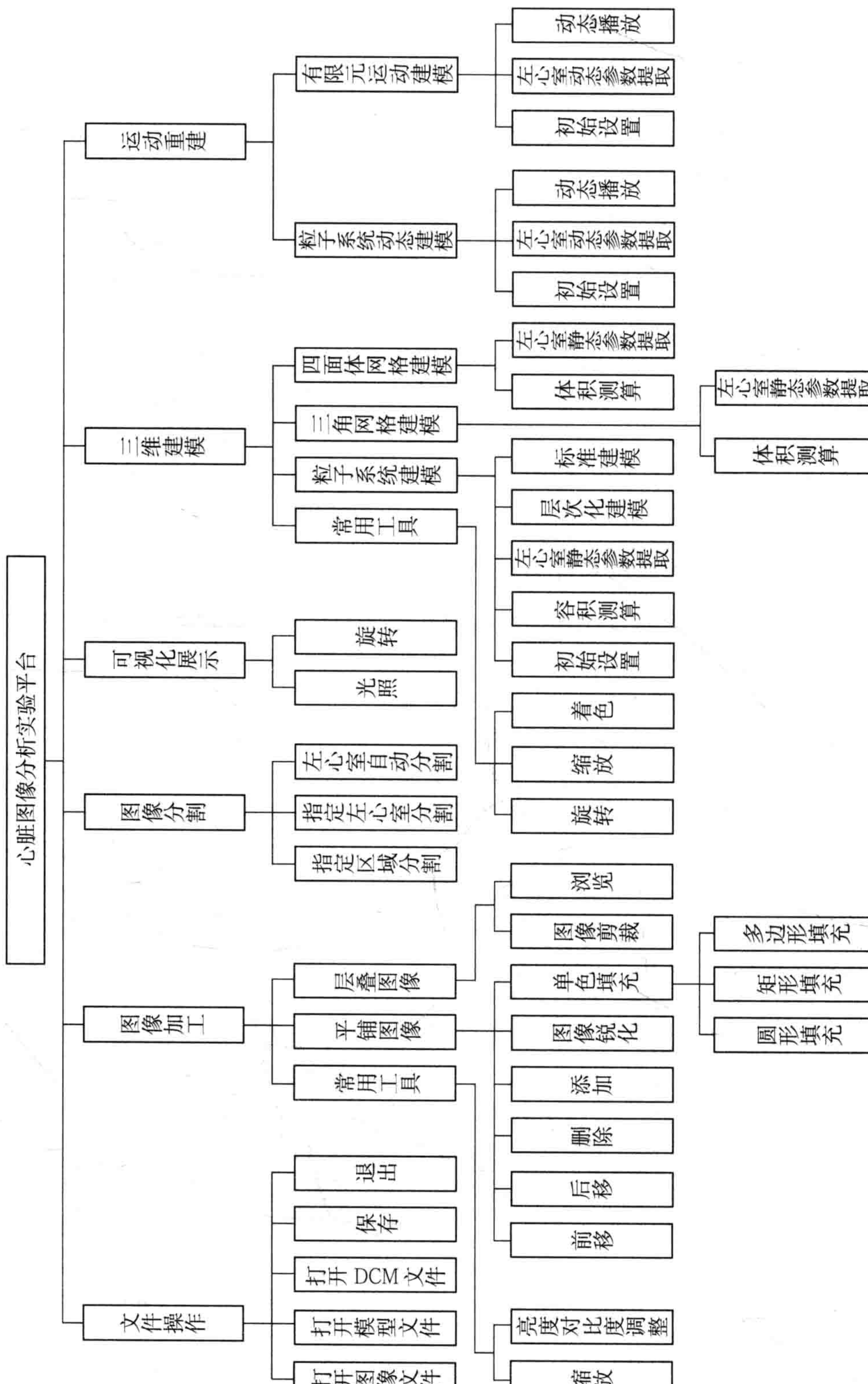

心脏图像分析实验平台
运动重建
有限元运动建模
动态播放
左心室动态参数提取
初始设置
粒子系统动态建模
动态播放
左心室动态参数提取
初始设置
三维建模
四面体网格建模
左心室静态参数提取
体积测算
三角网格建模
左心室静态参数提取
体积测算
粒子系统建模
标准建模
层次化建模
左心室静态参数提取
容积测算
初始设置
常用工具
着色
缩放
旋转
可视化展示
旋转
光照
图像分割
左心室自动分割
指定左心室分割
指定区域分割
图像加工
层叠图像
浏览
图像剪裁
平铺图像
单色填充
多边形填充
矩形填充
圆形填充
图像锐化
添加
删除
后移
前移
常用工具
亮度对比度调整
缩放
文件操作
退出
保存
打开DCM文件
打开模型文件
打开图像文件

图10－5 功能模块划分

实验结果表明了心脏在收缩期的 6 个时刻中，每时刻变化了约 8.01%，与 UNGCK 算法估计的在心脏收缩期间的变化大致相符。利用本书的基于有限元方法的心脏表面模型，对心脏收缩期的形状和三维运动进行了建模和分析，经过多次重复迭代计算，建立了心脏表面在整个心脏收缩期的三维运动情况。

表 10-1　初始时刻 10 个点的坐标

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
x	1.21	1.12	1.13	1.25	1.23	1.35	1.24	1.39	1.54	1.35
y	1.22	1.41	1.31	1.2	1.13	1.07	1.19	1.16	1.11	1.1
z	2.08	1.94	1.78	1.97	1.86	1.68	1.61	1.51	1.61	1.84

表 10-2　第二时刻 10 个点的变化坐标

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
x	1.198	1.103	1.109	1.235	1.212	1.327	1.214	1.362	1.515	1.332
y	1.225	1.416	1.318	1.206	1.138	1.080	1.20	1.172	1.122	1.108
z	2.110	1.975	1.814	1.999	1.889	1.705	1.639	1.534	1.629	1.865

表 10-3　第三时刻 10 个点的变化坐标

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
x	1.148	1.073	1.082	1.19	1.169	1.292	1.191	1.342	1.486	1.288
y	1.29	1.483	1.380	1.266	1.195	1.125	1.250	1.210	1.153	1.158
z	2.059	1.913	1.755	1.951	1.841	1.666	1.591	1.496	1.601	1.825

表 10-4　第四时刻 10 个点的变化坐标

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
x	1.052	1.011	1.026	1.103	1.085	1.218	1.137	1.295	1.424	1.203
y	1.409	1.607	1.496	1.376	1.303	1.212	1.347	1.285	1.216	1.251
z	1.974	1.814	1.66	1.871	1.763	1.602	1.512	1.433	1.555	1.760

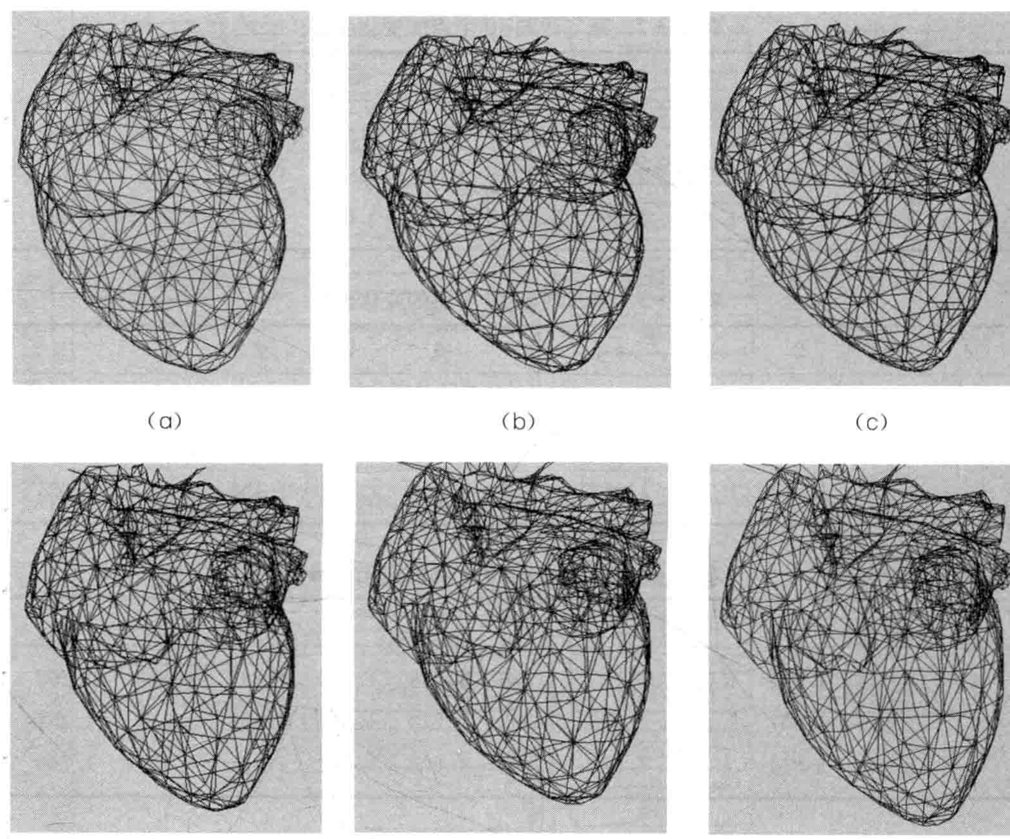
表 10-5　第五时刻 10 个点的变化坐标

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
x	0.998	0.972	0.986	1.051	1.033	1.168	1.096	1.255	1.379	1.150
y	1.471	1.672	1.558	1.434	1.361	1.261	1.401	1.329	1.253	1.302
z	1.953	1.787	1.636	1.852	1.744	1.588	1.492	1.418	1.546	1.745

表 10-6 第六时刻 10 个点的变化坐标

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
x	0.969	0.946	0.958	1.022	1.002	1.136	1.066	1.224	1.347	1.118
y	1.501	1.703	1.588	1.463	1.389	1.286	1.428	1.353	1.27	1.328
z	1.963	1.796	1.645	1.861	1.754	1.598	1.502	1.428	1.555	1.755

图 10-6 为跟踪心脏表面节点在六个不同时刻运动建模所获取的效果图。依次从左到右排列为心脏收缩期第一初始时刻图，第二到第六时刻心脏表面点的位移变化网格展示图，从图中我们可以看出：下端心室表面的节点在收缩期时也出现了明显的向下端运动并收缩的变化情况，很好地表现了心脏表面在收缩期时的形变情况。



(a) (b) (c) (d) (e) (f)

图 10-6 模型在心脏收缩期的运动网格展示图

(a) 第一时刻表面效果图；(b) 第二时刻表面效果图；(c) 第三时刻表面效果图；(d) 第四时刻表面效果图；(e) 第五时刻表面效果图；(f) 第六时刻表面效果图。

从图 10-6 我们可以直观、有效地了解心脏在整个收缩期的形变情况及应变分布，在通过与医学心脏的解剖结构的数据结果与形态相比后，所建立的模型算法获

得了较好的重建效果，有效的模拟了心脏的运动。

四、后续的研究工作与展望

（一）心脏的三维可视化运动和应力应变分析

根据常见的医学图像分析心脏的三维运动，重点是研究了心肌壁的运动。由于心脏是一个类似弹性体，弹性系数的分布又是不规则的，所以它的运动非常的复杂和不确定性，除了局部的平移、旋转、伸缩等，还有重要的局部应变，而这三维运动是直观的，可为临床医师根据心肌的应变信息更好地为诊断提供参考依据，这是未来心脏模型技术领域一个重要研究点和需要做的工作点。

（二）心脏动力学模型的有效性验证

众所周知，很多实验和研究不能直接在活体心脏上进行。因此，心脏动力学模型的有效性验证一直是研究的难点。大多数文献通过比较正常与异常心脏的功能参数来验证模型的准确性，这需要采集大量的数据做统计，或采用心脏模拟器加以验证。然而心脏模拟器使用的是犬的心脏，其形变情况与人类心脏心室的真实运动有一定的差别，而且在测定犬的左、右心室运动的过程中，采用了植入传感器的侵入方式，这是否会对其真实运动产生影响还待进一步论证。因此，在将来的工作中，需要研究更有效、更有说服力的评估模型，使待建立的心脏动力学模型更加科学可靠。

（三）与临床应用相结合的心脏心肌功能评定

建立心脏动力学模型的最终目的是服务于临床，分析心脏心室形变参数（位移场、应力、应变等）与心脏疾病之间关系的研究还处于起步阶段。将血液和心壁统一采用有限元方法进行分析，从而把流体力学、固体力学和肌肉力学合为一体，得到新的位移、速度、加速度矢量、应力、应变，从而使心脏位移场、应力、应变等评价参数成为判断整体和局部心肌功能的新指标，并在临床应用与推广，还需要进行大量的研究工作。

相信在不久的将来，这些问题都能得到很好的解决，一个实用的心脏功能辅助诊断系统走向临床，成为广大心脏医学工作者的得力助手。

（肖鹏飞）

参考文献

1　Guttman M A, Zerhouni E A, Mcveigh ER. Analysis and visualization of cardiac function from MR images. *IEEE Computer Graphics and Application*, 1997, 17(1)：30～38

2　Frangi A F, Niessen W J. Three dimensional modeling for functional analysis of cardiac images: A review. *IEEE Transactions Medical Imaging*, 2001, 20(1)：2～25

3　McInerney T, Terzopoulos D A. Dynamic finite element surface model for seg-

mentation and tracking in multidimensional medical images with application to cardiac 4D images analysis. *Comput Med Imaging Graph*, 1995, 19(1): 69～83

4 Kaus M R, von Berg J, Weese J, et al. Automated segmentation of the left ventricle in cardiac *MRI*. *Med Image Anal*, 2004, 8(3): 245～254

5 McInerney T. Terzopoulos D. A dynamic finite element surface model for segmentation and tracking in multidimensional medical images with application to cardiac 4D images analysis. *Compu Med Imaging Graph*, 1995, 19(1): 69～83

6 Park J. Metaxas D, Young A et al. Deformable models with Parameters functions for cardiac motion analysis from tagged MRI date. *IEEE Transactions Medical Imaging*, 1996, 15(3): 278～289

7 Park J, Metaxas D, Axel L. Analysis of left-ventricular wall motion based on volumetric deformable models and MRI-SPAMM. *Med Image Anas*, 1996, 1(1): 53～71

8 Park K, Metaxas D, Axel L. A finite element model for functional analysis of 4D cardiac-tagged MR Images. *Fed Proc*, 2002, 40(7): 2005～2010

9 Hu Z, Metaxas D, Axel L. *In vivo* strain and stress estimation of the heart left and right ventricle from MRI images. *Med Image Anal*, 2003, 7(4): 435～444

10 Park K, Metaxas D, Axel L. A finite element model for functional analysis of 4D cardiac-tagged MR images. *In Proceedings of MICCAI*, 2003, Montreal, Canada, 491～498

11 王勖成,邵敏. 有限单元法基本原理和数值方法. 北京:清华大学出版社, 1996

12 荣先成,王洪军. 有限元法. 成都:西南交通大学出版社, 2007

13 夏利民,谷士文,沈新权. 基于形变模型的 3D 表面自适应重建. 中国图像图形学报, 2000, 5(5): 396～400

14 李亚智,赵美英,万小朋. 有限元法基础志与程序设计. 北京:科学出版社, 2004: 94～97

15 肖鹏飞,黄芳,李显良. 基于快速建立四面体网格的有限元心脏建模. 计算机仿真, 2008, 25(9): 223～230

第十一章 冠状动脉生物力学

近年来对冠状动脉的临床及基础研究日趋深入，已从单纯的解剖结构、生理特性、血液流变学等方面逐步向分子生物学、生物力学深入。生物力学是一门独立的新兴学科，其利用连续介质力学、多相介质力学、断裂损伤力学和流变力学等力学基本原理，结合生物学、生理学、病理学研究分析组织特性，对冠状动脉疾病早期发病机制、临床诊断及介入治疗进行评估。本章主要介绍冠状动脉的解剖特性、生物力学特性、力学特性和冠状动脉疾病的关系以及对介入治疗的帮助。

第一节　冠状动脉的解剖生理特性

一、冠状动脉的几何解剖学特性

冠状动脉系统包括心外膜冠状动脉和心肌内冠状动脉两大部分，通常临床造影所显示的即心外膜冠状动脉，也是生物力学的主要研究范畴。心外膜冠状动脉走行于心包和心外膜之间，周围是疏松结缔组织，心肌内冠状动脉斜行于心肌片层间隙，直接受到被包绕心肌的舒缩运动的影响。心外膜下层心肌是一层较薄且表浅的螺旋肌，在心脏舒缩运动中发挥着调节机制，可带动该处冠状动脉发生旋转运动，在冠状动脉血液心肌灌流中有助于防止收缩期血液反流。

国内姜宗来率先对常用的家兔、大鼠、猫等实验动物的冠状动脉分支分布、分布类型、动静脉关系和心壁内动脉的分布规律，进行了形态解剖学和比较解剖学的研究。此后，又利用 Strahler 血管分支模型对人和犬冠状动脉分支的几何形态进行测量分析，从几何形态学的定量角度，探讨了左、右冠状动脉的形态特征，认为左冠状动脉是心脏的首要供血动脉，即生理上的优势动脉，并指出冠状动脉的直径、长度及分支数目与分支级数呈指数函数关系，冠状动脉分布的优势分型标准应考虑血管管径这一重要因素。在此基础上，利用工程学假定某种目标泛函并选择设计参数，使其目标泛函最小。把最优化问题当作数学的极小值问题处理概念，应用在冠状动脉

的分支结构上，提出了冠状动脉的最优化问题，得出人冠状动脉系统的分支结构符合 Murray 的最小能量原理结论。在常见的实验动物中，猫的冠状动脉分布特点更接近于人，以右冠状动脉优势型居多，均衡型其次，前室间支多终于心尖区，后室间支房室结动脉多来源于右冠状动脉，这些特点与人相似；而家兔和大鼠的左心壁内冠状动脉的分布类型则接近于人类，其分支型动脉（class A）发自外膜冠状动脉，树枝状分布，供应心肌全层，包括心内膜；主干型动脉（class B）直接由外膜冠状动脉垂直进入心肌，管径无明显变细，直达内膜。

因此，长期以来人们普遍认为心外膜冠状动脉分支是以直角和锐角方式进入心外膜下心肌层。然而，尹立雪采用高频超声结合心肌超声造影观察比格犬生理状态下左前降支心外膜及心肌内冠状动脉分支、空间位置及走行方向，发现以锐角方式进入心肌层比直角方式更符合管道流体力学、伯努利方程及流体质量和能量守恒定律。当管道分支成直角时会产生较大的切应力，引起管壁塌陷、心肌缺血，加重虹吸现象的发生，最终导致直角分支灌流量减少。反之，管道分支夹角呈锐角时，分支流量平行于主流，降低了系统的能耗损失。同时，流体切应力对管壁的损伤也可降至最小。这种形式不仅有助于舒张期冠状动脉血液灌流，更有助于防止收缩期由于心肌挤压导致的反流。锐角连接的方式更符合伯努利方程和雷诺方程原理和心脏自身舒缩运动特点。

二、冠状动脉的增龄性改变

随着年龄增加，冠状动脉的几何特性也会发生明显变化，从而影响其力学特性。Ozolanta 等首先较为全面地研究了冠状动脉形态学指标的年龄性改变，发现随年龄增加，左、右冠状动脉管壁厚度均增加，但其增厚过程在不同节段和层次并非一致。左冠状动脉壁厚可由 1 岁内的 0.2mm 增至 60 岁以后的 0.83mm，右冠状动脉壁厚可由 0.16mm 增至 0.78mm。管径也发生相应变化，左冠状动脉管径由（1.26±0.15）mm 增至（3.48±0.90）mm，右冠状动脉管径则由（1.61±0.12）mm 增至（4.16±0.45）mm。高血压或冠状动脉循环灌流压的变化会加速或加重其增龄性改变。

三、冠状动脉的显微结构成分

冠状动脉管壁厚度和管腔内径的增龄变化源于冠状动脉管壁显微结构成分的改变，管壁从管腔面向外依次分为内膜、中膜和外膜。内膜由内皮细胞、基板和内皮下层（其间含有少量胶原纤维、弹性纤维、纵平滑肌）组成，中膜主要由血管平滑肌组成，其与内皮细胞形成肌内皮连接（myoendothelial junction），借助这种连接平滑肌可接受来自血液和内皮细胞所传递的化学信息，同时中膜的弹性纤维具有使扩张血管回缩的作用，胶原纤维则起维持张力的作用。外膜由含螺旋状或纵向分布的弹性纤维和胶原纤维构成疏松结缔组织。由此可见，冠状动脉管壁的增龄性改变主要发生在内、中膜。管壁的平滑肌、胶原纤维和弹性纤维的含量及空间构型是决定血管功能与力学性质的重要因素。以往学者曾用生化方法、点记数法及显微分光光度法等方法对冠状动脉显微结构成分进行定量研究，与其他动脉相比，人和犬的冠状动

脉具有较高胶原蛋白(collagen)与弹性蛋白(elastin)比值(即 C/E 值),表示其胶原的含量相对较多,这与冠状动脉传输血液的功能相适应。相对较多的胶原含量能使冠脉承载较高的应力,有较大的扩张储备能力,同时又可以限制血管的过度扩张,以维持血流量的相对稳定。冠状动脉显微成分含量特征,是冠状动脉血流调节的众多影响因素之一。

第二节　冠状动脉的生物力学特性

一、冠状动脉本构方程模型的建立

血液循环力学的基本问题之一,是血液与血管的相互作用,对冠脉生物力学特性的研究正是将冠状动脉的本构方程(即应力-应变关系)转化为数学上的边值问题,以得到冠状动脉力学特性常数,以便深入对血液流变学、冠心病发病机制进行研究。

姜宗来通过对犬和人的冠状动脉进行零应力状态、一维载荷、二维载荷和静态弹性模量的力学试验,提出了冠状动脉在无载荷时同样存在残余应力,即当血管壁径向切开后,血管环瞬时张开呈扇形,壁内存在的残余应力释放,与之相应的应变使血管壁的曲率半径发生改变所致,此时称为零应力状态(zero stress state),其特征用张开角(opening angle)来描述。由于残余应力的存在,血管的无载荷状态不能作为血管力学特性,即应力-应变关系分析的参考状态。通过一维载荷、二维载荷力学试验研究,首次确定了人和犬冠状动脉的一维和二维本构方程,得到了冠状动脉的杨氏模量、增量弹性模量、容积弹性模量和压力-应变模量关系以及犬冠状动脉心外膜下各级分支的压力-直径关系的一系列力学特性常数。

近年来,在精确建立冠状动脉本构模型方面,也有不少新的发现。随着冠状动脉各层的力学属性研究的深入,对动脉壁生理和病理的了解也在不断加深。Lu 对猪右冠状动脉和左前降支动脉进行体外分离和三轴(扩张、纵向拉伸和圆周扭转)试验,提出了完整血管外膜和中层的剪切模量。并且认为血管外膜的剪切模量大于完整的血管壁,完整的血管壁又大于血管中层。剪切模量不依赖于切应力或应变,但剪切模量随不同的周向和纵向的应力和应变而变化。这与既往大鼠主动脉的剪切模量研究一致。此外,环向和纵向上的应力和剪切模量的依赖关系是线性的,但对应变则是非线性的。右冠状动脉和左前降支的剪切模量之间没有发现显著性差异,而且剪切模量与透壁压力呈线性增加关系。局部透壁压力的降低会引起剪切模量成比例下降。在中层-外膜边界的切应力可通过机械变形从而刺激机械感受器,影响营养血管的几何形状和血管壁的血液灌流。使用 CT 观察研究猪冠状动脉的滋养血管,发现营养血管来源于冠状动脉腔内并沿中层-外膜边界纵向运行。因此,当透壁

压力在边界异常增高时，可能会引起营养血管崩溃，导致血管壁缺血，进一步诱发冠状动脉缺血。同时，在中层-外膜边界显著的扭转应力还会造成冠状动脉撕裂夹层。

Hollander 分别对猪左冠状动脉中层的结构模型、部分结构模型及表象模型的三维数据进行了径向膨胀、轴向扩展、扭转反应的比较，其中结构模型表现最佳，部分结构模型次之，表象模型最后。对于目前猪左冠状动脉中层 Fung 型表象模型的建模，需要 8～10 个参数，部分结构和结构模型则只需要四个参数。就预测潜力而言结构模型优于其他两种模式。

Horst 则建议优化参数，增加 βphys 参数。βphys 是研究动脉应力-应变行为上的一个重要贡献，多用于猪和人类冠状动脉的混合数值实验方法。即在原位状态下，在体外实验中模拟使用一种生理状态下的轴向预拉伸，测定压力半径和压力的轴向力。通过应用双纤维本构模型，在生理轴向条件和 0～16kPa 的压力范围内，对猪和人类冠状动脉进行体外膨胀和扩展实验，研究动脉纤维走向。由于动脉段结构的完整性得以保存，在生理负荷条件下，纤维承担几乎所有的负载，纤维走向(β)决定了应力-应变行为。实验发现所有动脉的纤维走向在生理负荷状态下，βphys 是几乎相等的，即 36.4°±0.3°，仅有 1%的标准差。

Huo 首次对右冠状动脉进行了主动的双轴(周向和轴向)应力-应变关系研究，并实施了生理负荷范围下膨胀性和轴向延伸力学性能测试，提出了在生理负荷范围内的量化本构应力-应变关系。应变能作为一个在生理压力范围内的高斯误差函数表达。随着生理压力范围下的透壁血管压力的增大，主动应力-应变关系呈高斯(正态)分布，分别在被动压力 80～100mmHg 和主动压力 140～160mmHg 达到极大值。这和主动跨桥移行肌动蛋白-肌球蛋白分子数量与主动压力成正比上表现一致。尽管在体外实验中冠脉平滑肌细胞收缩最佳点在被动压力 80～100mmHg 和主动压力 140～160mmHg，但在活体内收缩的最佳点还需要进一步研究。

二、冠状动脉应力-应变力学特性

冠状动脉的弹性模量(elastic modulus)反映了组织在单位面积内所承受的应力(δ)与组织在应力作用下应变(ε)的比值(即 $E=\delta/\varepsilon$)，体现了组织抵抗负载变形作用的能力。结合冠状动脉的显微结构分析，可以看出构成管壁的弹性纤维、胶原纤维和平滑肌之间的力学特性是不同的，弹性纤维可视为完全弹性体，其弹性模量较小，血管的弹性主要取决于它的含量，胶原纤维为血管的主要承载元素。平滑肌具有较低的应力响应和较大的变形能力，血管处于低应变水平时，弹性蛋白和平滑肌对弹性响应所起的作用较大。而在高应变水平下，胶原纤维则起主要作用。如前所述，冠状动脉的 C/E 比值较高，其胶原的含量较多，弹性模量 $dT/d\lambda$(斜率函数张力/伸长比)也较大，随应力增加的弹性变形增长率 a 也较大。虽然静脉也有较高的 C/E 比值，胶原纤维含量相对较多，但却表现出与动脉力学特性的差异。由此可见，血管的力学特性不仅与血管显微结构成分的含量有关，而且还有赖于血管显微结构成分的空间构型。

而且冠状动脉的弹性模量及刚度随动脉压力上升而增大，弹性模量大，管壁的

周向应力和轴向应力均增大，而周向应变和轴向应变均变小。当动脉压上升至160mmHg时，冠状动脉达到最大扩张，这与冠状动脉的生理灌流压范围一致，此时管壁的环向应力和轴向应力均将大大增加，应力对管壁的直接作用增加，从而改变血管壁的通透性，破坏血管内皮细胞的完整性和稳定性，促进动脉壁结构发生重建，平滑肌细胞增生、肥大。加之增龄过程中弹性纤维变性，胶原纤维增多等因素都进一步促使动脉粥样硬化的发生。Gerova 和 Frobert 的研究也发现，无论是离体心脏或活体心脏，旋支的形变能力都较前室间支差，并发现随着血压升高，旋支的血流量会明显增加，而其管径增加的幅度相对较低，故其切应力会明显增加，导致了内皮细胞舒血管因子的合成和释放。同时对于一个既定的应变，左前降支的张力值低于旋支，后者的顺应性较小。这些冠状动脉的力学特性，都为冠心病的发病机制提供了生物力学证据。

三、冠状动脉的切应力力学特性

血液是一种不遵循牛顿黏滞定律的非牛顿液体，所以其在血管中流动时会对管壁产生不同的应力作用，通常分为三种：周向应力、压应力和流体切应力，前两种已在前文中详述。血流切应力通过影响血管内皮细胞的形态和功能，导致相应的组织应答，所以同样在冠状动脉的生理学及病理学中起到重要作用。

流体切应力是血流经过血管内皮细胞时，在内皮细胞表面形成与血流方向一致的切线方向上的作用力，切应力的大小与其分布的面积成正比，与该处的切应变速率成正比。Malek 于 1999 年报道了人体血管正常切应力的范围：静脉系统 0.1～0.6Pa，动脉系统 1～7Pa。切应力是通过血管内皮细胞（endothelial cell）的介导对血管壁产生作用。国内学者建立了体外与血管平滑肌联合培养的内皮细胞模型和流动腔系统，并施加于生理状态下的切应力，观察其形态学的改变和内皮细胞前列腺素的分泌情况，结果表明：切应力对于内皮细胞腔面的直接作用趋于将内皮细胞从其黏附的基底膜上剥脱，而内皮细胞的形态因切应力的作用而改变，使其腔面呈现流线型的特征，有助于降低血液流动对内皮细胞的牵拉作用，从而保持内皮细胞单层的完整性。同时，切应力对内皮细胞的前列腺素的释放有明显的刺激作用，在施加切应力的瞬时，前列腺素的释放迅速达到峰值，并快速下降。峰值大小、峰值释放速率均与切应力大小呈正相关，而峰值释放下降速度（衰减系数）则与切应力大小呈负相关。血管平滑肌的存在对内皮细胞形态学完整性的维持和生理性的释放起到协同作用。随着对内皮细胞功能研究的深入，既往许多研究已证实切应力的改变对内皮细胞一氧化氮、内皮素、血管间黏附因子、细胞间黏附因子、血小板衍生生长因子等血管活性物质的释放和表达具有刺激作用，而冠状动脉粥样硬化的损伤应答有赖于这些血管活性物质的协同作用。由此可见，切应力对在体环境下的冠状动脉内皮细胞正常功能信号的传递以及内皮细胞损伤机制的调控起到重要作用。

第三节　冠状动脉生物力学特性与冠状动脉疾病的发病机制

一、冠状动脉应力应变力学特性与冠状动脉疾病

在危害人类健康的疾病中，冠状动脉疾病的病死率一直保持在较高水平。吸烟、高血压、糖尿病、家族病史和高血清胆固醇等是常见的公认危险因素。然而，其精确的病因仍然未知。随着冠状动脉粥样硬化的研究向分子生物学水平进展，对冠状动脉管壁机械性能洞察的深入，为临床治疗及经皮冠状动脉球囊血管成形术医疗干预提供了有价值的信息。

我们知道粥样硬化病变通常不会均匀分布在整条冠状动脉内壁。相反，它通常分散于冠状动脉内壁的不同位置。目前低壁面切应力和高壁面机械应变或应力这两个主要的生物力学因素已被确认与其好发位置相关。然而，病变的好发倾向主要位于冠状动脉近心端侧，却尚未得到明确的解释。

冠状动脉是人体动脉系统中唯一连续摆动的系统，持续地受到心肌收缩振荡位移影响。心肌收缩时，冠状动脉近心端固定不变，其远心端经历了最大的周期性横向和扭转位移。冠状动脉受到的振动位移类型和程度将取决于其个体解剖的差异。左前降支承受了位于升主动脉和左心室心尖部旋转轴上最大的扭转。回旋支往往几乎垂直于左前降支，受到在垂直平面上更大的横向位移。斜角支沿左前降支侧面上升分布，承受了在垂直和水平方向以及扭转组合而成的横向位移。对于每一种类型的振荡都会有一个固有频率，它和弹性特性、密度/质量及血管的长度相关。当这种频率变化时会发生振荡。如果该结构在接近感应到另一个主动振动物体，那么它也将在该处产生“被迫振动”的频率。当“被迫振动”的频率和冠状动脉自身固有频率一致时，共振就会发生。“被迫振动”的频率在共振恰当的时刻会加强和增加能量的幅度。

John 由此进行假设，当心动周期中冠状动脉发生机械振荡共振时的心率和其固有特定频率一样时，那么共振波可能发生在冠状动脉对抗节点上从而增加管壁应力。即使每次振荡的特定位置相对壁应力仅有非常小的差异，但随着时间的推移，持续性的心脏收缩会将这种差异放大至非常显著。因此，这些特殊节点的位置增加了疾病发生的风险。尽管目前还无实验证据支持，但倘若冠状动脉共振的假设成立，除了解释病变好发于近心端分布外，也可帮助解释整个冠状动脉疾病特定位点的分布，为解释冠状动脉疾病发生位置的机制作了有力补充。

二、冠状动脉切应力的力学特性与冠状动脉疾病

临床观察已证实，冠状动脉粥样硬化斑块优先形成于冠状动脉侧分支附近及内壁弯曲的动脉。并且可以肯定，切应力能激活血小板以及生物力学因素在单核细胞的移动和黏附于内皮细胞上起着关键作用：①高血流动力学壁面切应力；②低壁面切应力；③高动脉壁应力（称为拉伸或环向应力更为准确）；④高壁面切应力梯度（wall shear stress gradient，WSSG）；⑤内皮细胞的损伤。以上是在既往研究中提出的引起动脉粥样硬化的常见力学因素，并且针对于这些假设的研究也一直在持续进行。

众所周知红细胞决定了血液的流变行为，于是Jung应用非牛顿流体的脉动血流动力学多相瞬态的三维计算流体动力学（CFD）模拟理想化的人冠状动脉弯曲部分，发现红细胞常堆积于冠状动脉内壁弯曲的部分并与该处的低切应力相关。弯曲血管中央部的较高黏度倾向阻止血流的流向，使得红细胞优先迁移通过边界层，而且红细胞体积分数在内壁弯曲处的内曲率半径上被发现是最高的。另外，在曲率中心产生的二次流导致了在不对称的轴向速度，外壁剪切速率明显高于内壁并随心动周期改变。收缩期开始时，剪切速率突然增加，然后减小到几乎为零，舒张期再次急剧上升，随后逐渐下降。在三个心动周期中，内壁弯曲处平均红细胞剪切速率为350 · s^{-1}，平均红细胞黏度为7.5mPa · s。而外壁弯曲处平均红细胞剪切速率和平均红细胞黏度则分别为520 · s^{-1}和6.3mPa · s。

切应力梯度（WSSG）是黏度和剪切速率的梯度以及每单位体积中的力在邻近管壁附近的表达，具有直接作用于细胞间张力的作用。动脉血管壁的内壁弯曲处的生物机械力，加上低振荡室壁应力与血管内皮细胞的相互作用，引起单核细胞和血小板的黏附聚集，平滑肌细胞增生，同时抑制抗动脉粥样硬化作用物质的产生，如一氧化氮。Chaichana进一步阐释了左冠状动脉前降支与回旋支分叉处的角度和切应力梯度之间的关系，发现在120°和105°倾斜角度时切应力梯度明显低于15°和30°倾斜角度，并且在广角模式下低切应力和低切应力梯度分布区域明显大于窄角模式。因此，在左冠状动脉广角分岔处具有比窄角分岔处更高发生动脉粥样硬化的风险和可能性。

Murray定律通过测量主干和分支相邻的内径，指出理想的血管分叉是主干血管半径的立方等于所有分支血管半径的立方总和。通常情况下，哺乳动物循环系统的分支血管遵循该法则，如果Murray定律被遵循，也就是说当Murray比值等于1时，说明在血管分叉处保持了均匀一致的管壁切应力。但也存在一些该法则外的偏差导致了分叉处局部区域的低振荡切应力。正如前所述，低切应力已被证明能刺激动脉粥样硬化基因的表达。那么，冠状动脉血管分叉处独特的解剖特性是否遵循Murray法则？如果存在偏差又是否和分叉处斑块的组成成分存在联系？Schoenenberger运用血管内超声，以虚拟组织学血管内超声（VH-IVUS）成像方式对253组病例进行了研究，明确了在冠状动脉分叉处并不遵循Murray定律，而且发现高Murray比值患者斑块组成成分为较多的高密度钙和较少纤维与纤维-脂肪组织。相反，低

Murray 比值患者斑块组成成分则以纤维及纤维-脂肪居多，坏死核心和致密钙含量偏少。高 Murray 比值又常常和低振荡切应力相关。含致密钙和坏死核心数量较多，纤维组织和纤维脂肪组织较少的区域常被确认为低振荡切应力区域。Murray 定律和个体偏差或许可以帮助解释斑块倾向于发生在一些患者血管分叉处。

第四节　冠状动脉生物力学特性对冠状动脉介入治疗策略的优化

冠状动脉粥样硬化病变好发于冠状动脉分叉处已是不争的临床事实。分叉处复杂的几何形态（特别是侧分支之间的角度）、多变的血流涡流模式、低振动壁面切应力在动脉粥样硬化的形成、发生进展上表现了极为重要的生物力学作用。

经皮冠状动脉腔内成形术（PTCA）已在临床得到广泛开展，但冠状动脉分叉病变的介入治疗仍然是现代介入心脏病学中最具挑战性的难点问题之一。其面临着复杂的生物力学环境，而且支架植入术后由于内膜过度增生使得手术的成功率下降。除了血流动力学的改变，支架在放置后对动脉壁也有相当大的机械应力影响。除了球囊的高膨胀压力，在安置过程中支架在非生理状态下缓慢诱导释放的对动脉壁的压力也非常高。如果能改变支架设计中的应力分布，将导致对血管壁应力的较大变化。但有关支架附近分岔处动脉壁应力的研究仍然极其有限。

另外，由介入导管引起的冠状动脉侵入性心脏损伤也是在治疗过程中与之伴随产生的另一个重要问题。研究发现剪切模量随压力和纵向拉伸而增加，并且层与层之间剪切模量的差异随压力和拉伸的增加而增加。当球囊在斑块处膨胀，或者在该处置放支架时，导管不应在该处有任何扭转膨胀，因为这会在中层-外膜解剖交界处造成巨大的扭转应力。此时导管处的切应力大于平常血管壁的 3 倍，导管任何轻微的扭曲都会诱发对血管壁的巨大切应力。因此，如果有必要打开或扭转导管，应当在完成一个球囊松弛的动作之后。

由此可见，一个性能优良的心血管支架既要有良好的细胞亲和性，又要有与血管匹配的力学性能。利用计算机结合有限元程序建立有限元模型研究支架的力学特性，比较不同设计支架间的区别，观察其力学特性是近年来的研究热点之一，旨在通过对血管支架力学行为的研究，为临床医师提供具有生物完全可吸收、药物涂层、小型化、组织工程化等更高性能的理想血管支架。

既往对冠状动脉生物力学的研究，多数以试验动物或离体冠状动脉进行，随着在体冠状动脉生物力学研究的开展和深入，将有助于进一步阐明冠状动脉粥样硬化发生、发展机制。

（刘　超）

参考文献

1 姜宗来,凌风东,李应义. 兔心冠状动脉的解剖观察. 解剖学通报,1982,5(3):45～47

2 Ozoisnta J, Tetere G. Punnya B, et al. Changes in the mechanical properters biochemical contents and wall structure of the human coronary arteries with age and sex[J]. *Med Engphys*,1998,20(7):523～533

3 Lu X, Yang J, Zhao J B. Shear modulus of porcine coronary artery: contributions of media and adventitia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*,2003,285(5):H1966～H1975

4 Malek A M, Alper Sl, Izum O S. Hemodynam is shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA*,1999,282(21):2035～2042

5 从兴荣,姜宗来,李玉泉,等. 切应力下与血管平滑肌细胞联合培养的内皮细胞的前列腺素分泌. 第二军医大学学报,2000,21(11)1014～1016

6 John. L C H. The resonance theory of coronary arterial wall stress as an explanation for the distribution of coronary artery disease. *Medical Hypotheses*, 2010,74(5):820～802

7 Chaichana T, Sun Z, Jewkes J. Computation of hemodynamics in the left coronary artery with variable angulations. *J Biomechanics*, 2011, 44 (10): 1869～1878

8 Schoenenberger A W, Urbanek N, Toggweiler S. Deviation from Murray's law is associated with a higher degree of calcification in coronary bifurcationes. *Atherosclerosis*,2012,221(1):124～130

第十二章 血管内超声

第一节　常规血管内超声

血管内超声(intravenous ultrasound,IVUS)是超声的无创性技术和导管的有创性技术相结合的一种新型技术。血管内超声是利用心导管将一枚高频微型超声探头置于血管腔内进行探测,然后经电子成像系统来显示血管的组织结构,它能提供有关冠状动脉血管几何形态的微细解剖信息。血管内超声的原理是把微小的超声探头导入血管腔内,超声探头可作360°旋转,从而实时观察血管壁的情况。目前血管内超声的探头分辨率可达100μm,深度为4～8mm,扫描范围为10～15mm,由于血管内超声置于血管的中央,能显示血管的各层结构,图像不受声窗的限制。血管内超声能准确判断血管的管壁形态及狭窄程度,在协助冠心病的介入性诊疗中具有重要的指导价值。

一、血管内超声在冠心病的介入性诊疗中的作用

传统的冠状动脉造影一直被公认为评价冠状动脉病变的金标准,它虽然能检出各种冠状动脉病变,并广泛应用于临床,但是在临床实际应用中,人们发现冠状动脉造影法也存在一些缺陷。如只能显示管腔的病变情况,而不能显示冠状动脉上的小病变粥样斑块;只能观察到动脉粥样斑块,但不能清晰地显示和判断斑块形态与性质。冠状动脉造影的这些影像学缺陷降低了其评估冠状动脉病变程度的能力。近年来临床比较重视冠状动脉重构,使得临床医师们更加需要寻求一种能准确评估冠状动脉狭窄度的方法。在冠状动脉粥样硬化的早期,冠状血管发生重构,即出现了血管内径或血管结构的改变,包括管壁内径的增大和减小。此时冠状动脉造影往往无法准确地显示其管腔的狭窄度或扩张度。

血管内超声采用超声探头直接置于血管腔内直视冠状动脉的影像学方法,不仅准确显示了冠状动脉粥样硬化的早期变化(冠状动脉重构),还能测量冠状动脉血管腔的粥样斑块或纤维斑块的大小,提供斑块结构与形态的大体信息,更加有利于协助冠状动脉的介入诊疗。

二、血管内超声在辅助诊断冠状动脉粥样硬化的优点

血管内超声可准确地判断出冠状动脉粥样硬化前期的血管腔内的狭窄度。对动脉粥样硬化的早期进行明确诊断，对于冠状动脉粥样硬化的早期干预治疗具有重要的指导作用。血管内超声对于冠心病的一级和二级预防具有重要的作用。

血管内超声可以协助心脏移植术后冠状动脉病变的诊断。比如心脏移植术后会引起冠状动脉发生免疫性排斥反应，这种免疫反应可导致血管内膜的增生，而这种增生在早期是常规冠状动脉造影法常无法显示的，但是血管内超声则能检测出心脏移植术后引起免疫性的内膜弥漫性增生。

血管内超声评估血管壁的张力和顺应性。通过对血管内注射血管活性物质，应用血管内超声直观式观察冠状动脉血管的扩张度来判断血管的张力和顺应性。这种直视观察血管内皮细胞对于各种血管活性物质的反应和对于各种研究血管下内皮功能具有重要的作用。

由于血管内超声能对管腔、管壁进行成像，可显示斑块的大小、组成成分及分布情况，在诊断易损性斑块上具有冠状动脉造影无法比拟的优势，下面简述血管内超声检测冠状动脉粥样斑块的作用。

（一）早期斑块

文献证实，心绞痛患者的血管内超声检查表明，引起冠状动脉狭窄破裂的斑块多为小斑块。Bocksh 等对急性心肌梗死患者在 6h 内进行血管内超声检查，发现梗死相关动脉斑块所致面积狭窄仅为 48%±14%，提示导致急性心肌梗死的斑块为小斑块，即急性心肌梗死多发生于冠状动脉造影显示的轻度狭窄的冠脉部位。在动脉粥样硬化早期，由于存在血管重构，所以在冠状动脉造影中小斑块一般不表现为冠状动脉狭窄，而血管内超声可清楚显示斑块的大小，并提示早期斑块是易损斑块的表现之一。

（二）斑块的分布

Davies 等通过对急性心肌梗死患者尸检发现，偏心分布、形态不规则、边缘突出的复合性斑块容易破裂，最易引起急性冠状动脉综合征。Yamagishi 等应用血管内超声检查发现，冠状动脉左前降支的偏心斑块具有较大的扩张性，偏心斑块处管壁各段扩张性不同，局部应力的增加会导致斑块破裂。组织病理学已证实了这种观点，并且发现破裂多位于偏心斑块与正常管壁内膜交界处。另外，斑块的偏心分布易引起斑块的裂隙形成。计算机模拟结果显示，斑块纤维帽上应力集中区位于其与正常组织交界处。血管内超声检查证实，不稳定型心绞痛患者的斑块扩张指数和偏心指数明显高于稳定型心绞痛患者。

（三）斑块的组织特性

血管内超声检查发现，急性冠状动脉综合征患者的斑块中含有较大的低回声区，易于破裂，与稳定型心绞痛患者的斑块相比具有显著性差异。Ge 等将 114 例心绞痛患者根据血管内超声结果分为斑块破裂组与未破裂组，对破裂斑块进行定量分析后，提出了易损斑块的血管内超声定量指标，认为脂质核＞$1mm^2$、脂质核/斑块比

值>20%，且纤维帽厚度<0.7mm者易破裂。这都证实血管内超声在评价动脉粥样硬化斑块形成、动态观察斑块破裂和血栓形成方面具有重要作用。总之，血管内超声发现早期、偏心分布、脂质核较大、纤维帽较薄、斑块部位血管发生正性重构是易损斑块的主要特征。

第二节 冠心病患者的冠状动脉重构及斑块稳定性的评估

血管内超声不仅能观察到冠状动脉血管腔的形态、准确地测量血管狭窄程度、测定动脉重构的情况，而且可以根据斑块的不同声学特征，判断斑块的性质（图12-1）。

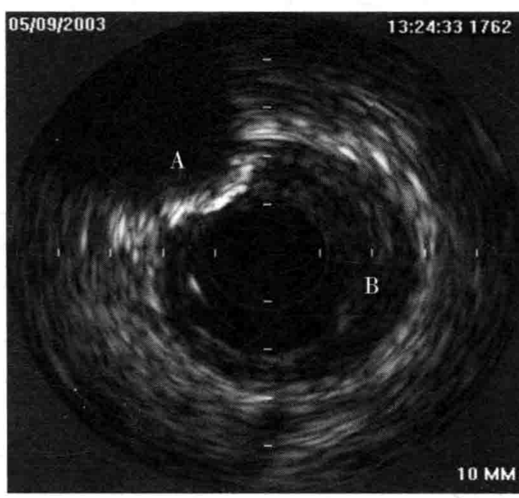


图12-1 血管内超声显示冠状动脉，图中标识分别为钙化斑块和软斑块

A——钙化斑块；B——软斑块。

血管内超声根据血管的回声特征确定斑块性质：①脂质斑块：斑块回声低于外膜组织；②纤维斑块：斑块回声强度与外膜组织相似；③钙化斑块：斑块回声强度超过外膜组织，并伴斑块后方声影；④混合斑块：同一切面显示以上多种回声则为混合性斑块。

稳定型斑块与不稳定型斑块评判标准：

不稳定型斑块为：①斑块内低回声暗区（脂核）>1mm^2；②脂核/斑块比率>20%；③纤维帽厚度<0.7mm。如发现斑块破裂或血栓者也为不稳定型斑块。不符合上述标准者为稳定型斑块。

一、血管偏心指数

血管偏心指数(EI)测量部位:①近端参照血管;②目标血管(血管病变最明显处);③远端参照血管。测量内容:测量斑块最大直径(D_{max})、斑块最小直径(D_{min})。计算 $EI=(D_{max}-D_{min})/D_{max}$。偏心指数>0.5 定义为偏心性斑块,偏心指数≤0.5 定义为向心性斑块。

二、重构指数

重构指数(remodeling index,RI):测量血管外弹力膜横断面积(external elastic membrane cross sectional area, EEM CSA),计算 EEM CSA=[(病变近端参照血管 EEM CSA+病变远端参照血管 EEM CSA)/2],(参照血管段测量时取距病变段近端或远端 1cm 处作为参考段进行描记分析);重构指数(RI)=病变处 EEM CSA/参考段 EEM CSA。重构指数>1.05 为正性重构;重构指数<0.95 为负性重构;重构指数 0.95~1.05 为无重构。

三、血管内超声测量的临床应用

我们曾分析 236 例冠心病患者的冠状动脉血管内超声图像特征,总结血管内超声在评价冠状动脉中的应用。236 例接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术患者,包括男 166 例,女 70 例,平均年龄(65.31±11.21)岁。根据临床特征分为三组:急性心肌梗死(AMI)组 97 例,不稳定型心绞痛(UA)组 78 例,稳定型心绞痛(SA)组 61 例。观察到稳定型心绞痛组冠状动脉病变处以纤维性、稳定型斑块为主,可呈向心性、纤维性、钙化斑块;而不稳定型心绞痛组和急性心肌梗死组主要为脂质性,不稳定型斑块可存在薄纤维帽呈偏心性、脂质性,有大的脂质池、斑块破裂。不稳定型心绞痛组亦存在纤维性、稳定型斑块。不稳定型心绞痛组和急性心肌梗死组以偏心性斑块为主,其血管偏心指数(EI)显著高于稳定型心绞痛组;稳定型心绞痛组亦存在偏心性斑块,其血管偏心指数较低($P<0.05$)。混合回声斑块和强回声斑块在三组所占的比例无明显差异。

稳定型心绞痛组的血管外弹力膜横断面显著高于不稳定型心绞痛组和急性心肌梗死组($P<0.01$)。急性心肌梗死组与不稳定型心绞痛组的重构指数明显大于稳定型心绞痛组,有显著性差异($P<0.0\sim-0.05$)。急性心肌梗死组及不稳定型心绞痛组中发生正性重构者居多(分别为 57.78%与 52.56%),稳定型心绞痛组则以负性重构为主(60.66%)。

冠状动脉粥样硬化斑块的不稳定程度是临床心血管事件的发生、发展中的重要因素,血管内超声诊断不稳定斑块有较高的特异度和灵敏度。在更为精确评价冠状动脉斑块稳定性方面,血管内超声具有独到的作用。血管内超声可根据斑块回声强弱区分脂质斑块、纤维斑块、钙化斑块和混合斑块。稳定型心绞痛组冠状动脉病变处主要为纤维性斑块,呈向心性或偏心较低的偏心性;而不稳定型心绞痛组和急性心肌梗死组主要为偏心较高($P<0.01$),多为脂质性斑块、可见薄纤维帽。这些特点

与病理学研究相近，提示不稳定型心绞痛病变和急性心肌梗死病变时较稳定型心绞痛病变不稳定，斑块易破裂形成血栓，应当积极进行干预。如检出脂质斑块，其部位又刚好在重要血管近段，则不论病变的狭窄程度如何均应积极干预；检出钙化或纤维斑块，则结合临床及狭窄程度处理。

强回声斑块在三组中所占的比例无明显差异；不稳定型心绞痛组和急性心肌梗死组患者中亦存在稳定型斑块。提示强回声钙化斑块可能并不代表斑块稳定。具有稳定斑块的冠状动脉，患者临床表现可为不稳定型心绞痛或急性心肌梗死，提示斑块稳定不是冠心病患者临床表现稳定的充分条件。冠状动脉系统的不稳定及其他全身综合因素，均可能致患者临床表现不稳定。在综合评估患者的心血管病危险性时，也应考虑斑块以外的不稳定性因素。由此可见，血管内超声与仅根据狭窄程度来决定是否干预的冠状动脉造影不同，血管内超声根据斑块性质及部位决定临床干预的策略似更为合理。

血管内超声还能精确评价冠状动脉的重构。冠心病患者心血管事件的发生、发展也与血管重构的类型相关。血管重构指在动脉粥样硬化发展过程中血管外弹力膜横断面积的增加（正性重构）或减少（负性重构），是血管对血流阻力、动脉管壁损伤及血管内皮细胞增生的代偿性反应。本研究显示，急性心肌梗死组及不稳定型心绞痛组病变血管发生正性重构的趋势较稳定型心绞痛组明显。血管的正性重构导致管腔的偏心和斑块应力增大，斑块易于破裂。冠状动脉管壁代偿性扩张是一种机体自我保护的机制，在一定程度上保证了病变血管有效血供，延迟心肌缺血发生。因此，预先了解冠状动脉管壁的重构性质，进一步研究代偿性扩张的机制和影响因素有助于尽早采取措施，延迟失代偿出现。

应用血管内超声的偏心能区分偏心性狭窄和向心性狭窄，根据EI来辨别冠状动脉内斑块的稳定性。应用血管内超声检测冠状动脉斑块稳定性、EI及重构指数有助于指导临床对不稳定性斑块者及早进行干预。不过，冠状动脉系统的不稳定及其他全身综合因素，均可致患者临床表现不稳定。在综合评估患者的心血管病危险性时，也应考虑斑块以外的不稳定性因素。

（张宇辉　黄志芳）

参 考 文 献

1 张宇辉，陈明，刘怡，等. 血管内超声评价冠心病患者的冠状动脉. 中国医学影像技术，2008，24(12)：1951～1954

2 Hibi K, Ward M R, Honda Y, et al. Impact of different definitions on the interpretation of coronary remodeling determined by intravascular ultrasound. *Catheter Cardiovasc Interv*，2005，65(2)：233～239

3 Kusama I, Hibi K, Kosuge M, et al. Impact of plaque rupture on infarct size in ST-segment elevation anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*，

2007,50(13):1230～1237
4 Guédès A, Tardif J C. Intravascular ultrasound assessment of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*,2004,6(3):219～224
5 Kitagawa T, Yamamoto H, Ohhashi N, et al. Comprehensive evaluation of noncalcified coronary plaque characteristics detected using 64-slice computed tomography in patients with proven or suspected coronary artery disease. *Am Heart J*,2007,154(6):1191～1198
6 Hassani S E, Mintz G S, Fong H S, et al. Negative remodeling and calcified plaque in octogenarians with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound analysis. J Am Coll Cardiol,2006,20;47(12):2413～2419
7 Higashikuni Y, Tanabe K, Yamamoto H, et al. Relationship between coronary artery remodeling and plaque composition in culprit lesions: an intravascular ultrasound radiofrequency analysis. *Circ J*,2007,71(5):654～660
8 Mancini G B, Ryomoto A, Kamimura C, et al. Redefining the normal angiogram using population-derived ranges for coronary size and shape: validation using intravascular ultrasound and applications in diverse patient cohorts. *Int J Cardiovasc Imaging*,2007,23(4):441～453

第三节 虚拟冠状动脉内血管成像

近年来血管内超声在冠心病介入治疗中得到广泛的应用,成为冠状动脉造影的有效辅助手段。急性冠状动脉综合征作为一种严重的冠心病,受到广泛关注。如何早期预防,适当干预成为研究热点。血管内超声以导管为基础,通过分析组织回声获得血管组织的横断面影像。灰阶血管内超声能即刻获得并实时显示二维图像,提供了管腔血管壁形态学信息。然而,尽管使用了定量纹理分析和视密度分析,灰阶血管内超声仍不能有效地分析动脉粥样硬化斑块的成分组成。灰阶血管内超声无法分辨斑块性质与成分,钙化斑块后方的声影使得无法观察到声影后的组织。

虚拟组织学血管内超声(virtual histology and intravenous ultrasound, VH-IVUS)是一种新的组织超声分析技术,它通过分析反向散射的超声射频信号,不仅能获得超声振幅的变化,还可对超声信号频率变化进行分析;它根据各种组织有不同的频谱特征,从而分辨出不同的斑块组织学成分,并重建出相应的虚拟组织学彩色影像。研究已证实斑块虚拟组织学的彩色影像与斑块病理检查结果十分符合。虚拟组织学血管内超声技术利用反向散射超声射频信号,应用多种色彩表示斑块成分,不仅可以直接观察冠脉血管病变,而且通过新的数学模型自回归模型(autoregressive modeling)对射频数据进行处理,能用于分析血管病变或斑块的性质、范围

及其严重程度，帮助心脏科临床医师选择合适的介入治疗方式。有助于辨识冠状动脉斑块。

一、识别易损斑块

在发生心血管事件之前识别出易损斑块，可显著减少不良心血管事件发生率。通过上述4种颜色分析斑块组织成分，可以区分斑块的性质，有助于辨认易损斑块。虚拟组织学血管内超声是将来有前途的介入技术。目前，虚拟组织学采用4种颜色来区分代表斑块的组织成分：①纤维斑块，主要由胶原纤维组成，深绿色显示；②纤维脂质斑块，主要由胶原纤维和脂质组成，浅绿色显示；③钙化坏死斑块，胆固醇裂隙、泡沫细胞和微小钙化组成，红色显示；④钙化斑块，钙化结晶体组成，无邻近处坏死，白色显示（图12－2）。虚拟组织学血管内超声对斑块成分判断准确性可达88％～92％，重复性也很好。有研究指出，在最小管腔处（minimum lumen area，MLA）和最大坏死核心处（maximum necrotic core，maxNC），急性冠状动脉综合征（ACS）患者的坏死核心成分都比稳定型心绞痛（SA）患者的高，而纤维成分要低；不稳定斑块的比例，急性冠状动脉综合征患者高于稳定型心绞痛患者。很多研究都认为急性冠状动脉综合征患者斑块主要以纤维脂肪组织和坏死核心成分为主，稳定型心绞痛患者斑块纤维成分和钙化成分较高。多项研究提示有薄纤维帽及大脂质池的粥样斑块容易破裂形成血栓，最终导致急性冠状动脉综合征的发生。

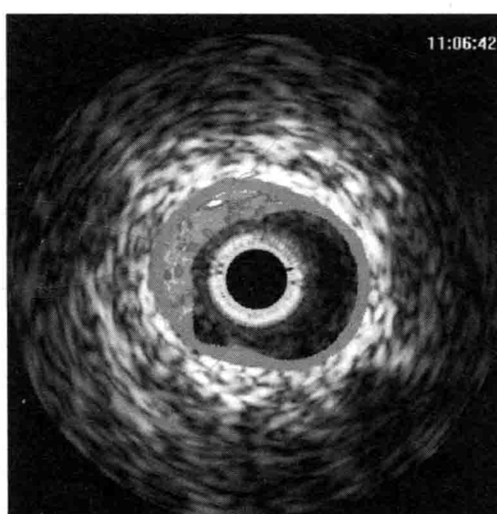


图12－2　虚拟组织学血管内超声图，图示虚拟组织学血管内超声对斑块成分的判别

虚拟组织学血管内超声技术还有助于发现薄纤维帽，分析不稳定斑块及其组织成分；它还可能发现坏死组织与纤维组织之间的分层，辨别斑块的病变情况。病理学和解剖学均证明易损斑块破裂和继发的血栓形成是急性冠状动脉综合征发生的主要机制。薄纤维帽粥样硬化斑块（thin cap fibroathema，TCFA）是易损斑块最常见的类型。虚拟组织学血管内超声可以检测并确定易损斑块的位置，并对薄纤维帽

粥样硬化斑块有明确的定义。虚拟薄纤维帽粥样硬化斑块应当在连续 3 帧超声图像中符合以下条件：①无厚纤维帽的证据（即纤维帽厚度＜200μm）；②斑块负荷≥40％；③坏死核心比例＞10％。虚拟组织学血管内超声临床研究中发现：急性冠状动脉综合征患者薄纤维帽粥样硬化斑块的发病率高于稳定型心绞痛患者。Hong 等通过虚拟组织学血管内超声比较急性冠状动脉综合征患者和稳定型心绞痛患者，多元逐步逻辑回归分析认为对于无破裂斑块的患者，急性冠状动脉综合征是虚拟薄纤维帽粥样硬化斑块的独立预测因素（OR＝2.739，95％CI＝1.252～5.993，P＝0.012）。Kaple 等分析了 81 名患者的 90 处病变，发现最小管腔处同时为该病变最大坏死核心处仅有 3％，而最大坏死核心处大部分位于最小管腔处的近端（61％，4.11mm），一部分位于最小管腔处远端（31.5％，3.56mm）。此研究进一步证实了在指定的冠状动脉病损中，易损部位高危病灶往往位于损害之中而不是邻近影响部位，并且位于最小管腔处的近端居多。

一项对急性冠状动脉综合征危险因素的研究：对 40 名 3 支血管薄纤维帽粥样硬化斑块评价的患者进行分析，发现有破裂斑块的患者，与无破裂斑块的患者相比，有更大的体质指数（BMI）[（28.4＋3.7）kg/m^2：（25.8＋2.6）kg/m^2，（P＝0.01）]，同时，吸烟的比例也更高。这要归因于 BMI 升高和吸烟都会造成基质金属蛋白酶（matrix metalloprotease，MMP）的升高，而 MMP 与纤维帽分解有关。Park 等在分析虚拟薄纤维帽粥样硬化斑块与 MMP-2，MMP-9，脂联素（Adiponectin）和巨噬细胞游走抑制因子之间的关系时发现，急性冠状动脉综合征与 MMP-9 都是破裂斑块的独立预测因子，而对于未破裂斑块，以上生化指标均无预测能力。Hatr 等对 142 例早期冠心病患者进行了血管内超声和冠状动脉内皮功能评估的研究，发现在左主干和左前降支近端，男性的斑块负荷明显高于女性（23.0％：14.1％，P＝0.002；40.1％：29.3％，P＝0.001），在左前降支近段斑块男性的偏心性高于女性（0.89：0.80，P＝0.04），内皮功能不良的冠状动脉节段，男性比女性更长（中位数 39.2mm：11.1mm，P＝0.002）。虽然最大的冠状动脉血流储备是女性显著低于男性，但多元分析得出性别是一个独立预测左主干和左前降支近端的动脉粥样硬化负荷的因素。最终认为即使是在动脉粥样硬化的早期阶段，与女性相比，男性动脉粥样硬化的斑块负荷更大，更偏心及更弥散，外膜血管内皮功能减低，这可能会导致男性比女性有较高的急性冠状动脉综合征的发病率。Hong 等通过虚拟组织学血管内超声比较 362 名急性冠状动脉综合征患者的病变，发现女性急性冠状动脉综合征患者比男性患者坏死核心成分更大（19.0％±12.7％：16.8％±11.9％，P＝0.040），高敏 C 反应蛋白[（0.85±1.28）mg/dl：（0.53±0.48）mg/dl，P＝0.063]及薄纤维帽粥样硬化斑块（62％：52％，P＝0.078）有更高的趋势，同时认为性别不是薄纤维帽粥样硬化斑块的独立预测因子，糖尿病及高敏 C 反应蛋白是薄纤维帽粥样硬化斑块的独立预测因子（分别为 OR＝2.44，95％CI＝1.35～3.82，P＝0.003；OR＝1.54，95％CI＝1.08～2.65，P＝0.032）。许多研究均指出糖尿病与急性冠状动脉综合征和薄纤维帽粥样硬化斑块相关，与非糖尿病患者相比，糖尿病患者患有急性冠状动脉综合征的可能性更高，病程越长则薄纤维帽粥样硬化斑块的发病率也越高。

由此可见，虽然一些全身因素与急性冠状动脉综合征和薄纤维帽粥样硬化斑块的关系有统计学的意义，但整体上仍缺乏临床可靠的血液生化指标和危险因素标准来预测急性冠状动脉综合征患者的薄纤维帽粥样硬化斑块和破裂斑块的出现。

二、选择支架种类及长度

根据声影辨别出的斑块成分来决定应用何种药物洗脱支架，更好地进行针对性治疗。声影还能辨识血管不同病变部位的稳定性，据此选择适当长度的血管支架，从严重狭窄病变远端稳定的血管段覆盖至严重狭窄病变的近端。

三、检测斑块钙化程度

虚拟组织学血管内超声能更好地准确检测斑块钙化程度、明确钙化病变部位及辨别浅表和深部钙化，指导医师选择介入治疗方式。

四、评估药物疗效

通过应用虚拟组织学血管内超声对用药前后的血管斑块成分进行比较，可用于评估药物疗效。理想的药物治疗应为包括坏死组织在内的所有斑块组织成分均减少，而非仅出现纤维组织量的减少。

五、数学分析模型

虚拟组织学血管内超声是血管内超声射频数据分析方法的一种，通过自回归模型分析得出斑块成分。同时还有另外两种数学模型用于分析血管内超声射频数据，分别为快速傅里叶转换（fast Fourier transformation，FFT）[integrated backscatter-IVUS（IB-IVUS）]和小波分析（wavelet analysis），这两种数学模型的灵敏度和特异度都很高。

Shin 等将一种新的数学方法“Shin 方法”用于分析坏死核心、钙化成分的面积和体积以及血管的面积。与虚拟组织学血管内超声相比较，Shin 方法在以上参数上与虚拟组织学血管内超声的一致性很高，差值极小，而整体数据分析用时大大减少，是很有希望的新数学分析方法。不过该方法有明显的缺陷，即无法获得纤维斑块、纤维脂肪斑块、管腔和整体斑块的面积和体积。将 Shin 方法与传统的分析方法共同使用，能更好、更快地进行血管内超声-射频数据分析。

虚拟组织学血管内超声对急性冠状动脉综合征及易损斑块的早期检测、早期识别有重要的临床意义。虚拟组织学血管内超声的运用，对早期危险因素的研究有重要帮助，同时在急性冠状动脉综合征及薄纤维帽粥样硬化斑块相关血液生化指标的研究上有巨大意义。相信随着更高频率探头进入临床使用之后，虚拟组织学血管内超声将在急性冠状动脉综合征的临床检测及研究中发挥更重要的作用。

虚拟组织学血管内超声技术在不断发展中，其对急性冠状动脉综合征的相关研究也不断涌现。通过虚拟组织学血管内超声研究急性冠状动脉综合征和薄纤维帽粥样硬化斑块的危险因素、血液生化指标等的相关研究也在不断进行。对男女比

例、体质指数、高敏C反应蛋白、基质金属蛋白酶等与急性冠状动脉综合征和薄纤维帽粥样硬化斑块的相关性进行了分析。随着虚拟组织学血管内超声技术的发展，将会进一步深入了解急性冠状动脉综合征和易损斑块。

（柳　亮）

参考文献

1 金灿，李新明，陈明. IVUS-VH评价ACS患者冠脉粥样硬化斑块成分. 同济大学学报(医学版)，2010，31(1)：60～63

2 Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, et al. Accuracy of *in vivo* coronary plaque morphology assessment: a validation study of *in vivo* virtual histology compared with *in vitro* histopathology. *J Am Coll Cardiol*，2006，47(12)：2405～2412

3 Hartmann M, Mattern E S, Huisman J, et al. Reproducibility of volumetric intravascular ultrasound radiofrequency-based analysis of coronary plaque composition *in vivo*. *Int J Cardiovasc Imaging*，2009，25(1)：13～23

4 Konig A, Bleie O, Dudek D, et al. Coronary plaque dimensions and composition by intravascular ultrasound radio frequency lesion segment analysis in stable and unstable angina patients. *Coron Artery Dis*，2009，20(5)：309～316

5 Nakamura T, Kubo N, Funayama H, et al. Plaque characteristics of the coronary segment proximal to the culprit lesion in stable and unstable patients. [J]. *Clin Cardiol*，2009，32(8)：E9～E12

6 Kaple R K, Maehara A, Sano K, et al. The axial distribution of lesion-site atherosclerotic plaque components: an *in vivo* volumetric intravascular ultrasound radio-frequency analysis of lumen stenosis, necrotic core and vessel remodeling. *Ultrasound Med Biol*，2009，35(4)：550～557

7 Park J P, Lee B K, Shim J M, et al. Relationship between multiple plasma biomarkers and vulnerable plaque determined by virtual histology intravascular ultrasound. *Circ J*，2010，74(2)：332～336

8 Lindsey J B, House J A, Kennedy K F, et al. Diabetes duration is associated with increased thin-cap fibroatheroma detected by intravascular ultrasound with virtual histology. *Circ Cardiovasc Interv*，2009，2(6)：543～548

9 Marso S P, House J A, Klauss V, et al. Diabetes mellitus is associated with plaque classified as thin cap fibroatheroma: an intravascular ultrasound study. *Diab Vasc Dis Res*，2010，7(1)：14～19

10 Shin E S, Garcia-Garcia H M, Serruys P W. A new method to measure necrotic core and calcium content in coronary plaques using intravascular ultrasound radiofrequency-based analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*，2010，26(4)：387～396

第十三章
超声测定血管壁面切应力

第一节　血管壁面切应力的生物力学基础

一、切应力简介

在多数大血管中，血流可以认为是由无数个极微小的流层组成的。由于每层血流的流速不同，所以血流的理想运动状态是同心分层的。理论上，紧靠血管壁的最外层血流速度为零，血管中心处的血流速度最大。这种从管壁到管中心血流速度的改变称为速度梯度。这一存在于血管内的速度梯度是由流层之间的相对滑动而产生的摩擦力形成的，这种相邻两流层之间单位面积所受的切向摩擦力就是所谓的血流切应力（shear stress，SS）。在定常流体（流动状态不随时间而变化）中，存在于管内的速度梯度又被称作切应率（shear rate，SR）。在动脉血流中，壁面切应力（wall shear stress，WSS）是单位面积上由血管表面流动的液体产生的接近管壁的切向摩擦力。切应力的数值与管壁附近的速度梯度成正比。在正常动脉系统中，靠近管壁的切应力值高于血管中央的切应力值。在血液循环中，由于最外层的血液与血管内皮直接接触，所以切应力成为了直接作用于动脉内皮细胞的一种应力形式。据报道，血管切应力与动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）的进程密切相关，可能的机制是由于切应力通过直接影响动脉内皮细胞以及动脉内皮细胞介导而间接影响动脉壁其他细胞成分（如平滑肌）和结构，从而影响了血管内皮的形态和功能。

二、动脉血流切应力与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化会降低血管的弹性，逐渐堆积的物质会导致管腔狭窄，当病变逐渐发展到堵塞管腔时，那么该动脉所供应的组织器官将会因为缺血而坏死。目前，动脉粥样硬化是导致缺血性心脑血管病、危害人类健康的重要疾病之一。大量研究发现，在动脉粥样硬化形成后仅仅评估患者血管狭窄程度或判断斑块是否会发生破裂已经为时已晚。因为这时临床对动脉粥样硬化的干预结果往往只能延缓或终止斑块的发展，只有早期干预才能逆转动脉粥样硬化斑块的形成。动脉粥样硬化临床

前期病变(preclinical atherosclerosis，PCA)是指患者已有动脉粥样硬化的证据，但尚无重要动脉血管粥样硬化造成狭窄的明确临床症状的情况。该类患者存在较高的心脑血管事件的风险，然而进行早期干预可以逆转动脉粥样硬化的发展进程。

动脉血流切应力与动脉粥样硬化的形成机制研究正引起医学界也广泛关注。有证据证明，在动脉粥样硬化形成的过程中，动脉血管发生了力学重构与病理性重构。WSS作为直接作用于动脉内皮细胞的应力形式，已被证明是影响动脉粥样硬化发病过程中的重要物理因素之一。大量国内外的体外实验证实，持续降低的切应力可刺激动脉内膜增厚、中膜平滑肌细胞增生，提示血流切应力减低是形成动脉粥样硬化斑块的原因。现在人们普遍接受，持续降低或不稳定变化的切应力是血管动脉粥样硬化发展的高风险信号。切应力作为评估血管壁周围血流动力学的指标正日益受到重视。由于在动脉粥样硬化斑块出现之前，动脉血管的切应力已发生了明显变化，所以计算与分析动脉血管的切应力分布对了解动脉粥样硬化的进程具有重要的实用价值。

三、切应力的临床测量与 Hagen-Poiseuille 公式存在的问题

目前临床上主要通过磁共振和超声这两种无创的影像学成像手段计算血流切应力，血管内超声是常用的有创影像学手段。在获取图像资料后多采用 Hagen-Poiseuille公式(公式 13－1 和公式 13－2)测量血管的切应力。

$$\tau_w = \frac{4\mu Q}{\pi R^3} \tag{13-1}$$

式中：τ_w——壁面切应力；

Q——流量率；

μ——流体黏性值；

R——血管半径。

$$\tau_w = \frac{2\mu u_M}{R} \tag{13-2}$$

式中：u_M——流体的最高速度(管中心速度)。

就超声而言，由于 Hagen-Poiseuille 公式仅仅只需要通过测量血管腔的管径，在流量观测点简单地测量血液流量率或者最大流速就可以简便地估算出血流切应力，曾经在临床上得到了广泛的应用，国内外已有多例运用 Hagen-Poiseuille 公式临床估算切应力的报道。然而正因为 Hagen-Poiseuille 公式的计算方法简单，得出的切应力计算结果在临床上往往显得过于粗糙且笼统，存在诸多缺陷。首先，Hagen-Poiseuille公式仅能在定常(constant)血流且形态规则的血管壁中应用，因颈动脉窦部是颈总动脉末端的膨大部分，几何结构特殊，造成血流方向在颈动脉窦部不断改变，故无法在颈动脉窦部得到准确的血流速度以用于 Hagen-Poiseuille 公式。其次，Hagen-Poiseuille 公式计算结果代表的是某一血管横截面的血流 WSS，该切应力值在整个血管横截面上是相同且对称的，与事实不符，更无法获得血管壁局部的切应力变化，敏感地提示医师异常切应力处的血管壁改变。根据切应力的公式定义可知

（见公式 13－3），切应力的精确计算需要获得壁面切应率在血流中的分布数据，Hagen-Poiseuille 公式由于不需要壁面切应率的空间分布数据，所以只能用于估算血流的切应力。

第二节　切应力空间分布图

一、彩色多普勒血流切应力算法

根据切应力的定义，假设人体颈动脉中的血液为不可压缩的牛顿流体且血流量稳定地通过刚性、圆柱形的血管壁。那么血液切应力（WSS）的精确计算可以由公式 13－3 得出：

$$\tau_w=\mu\gamma_w=\mu\frac{\mathrm{d}u}{\mathrm{d}r}|r=wall \qquad (13-3)$$

式中：τ_w——WSS，单位为 Pa；

μ——血黏度，单位为 Pa·s；

γ_w——壁面切应率；

$\mathrm{d}u/\mathrm{d}r$ 是速度梯度，单位均为 s^{-1}，在定常流体中，切应率等于速度梯度。

由公式 13－3 可知，精确计算 WSS 的关键在于获取切应率或者速度梯度的数据。我们选择彩色多普勒超声作为临床获取血流速度梯度的影像学手段，因为多普勒血流图用像素梯度代表了血流的速度梯度。同时，由彩色像素构成的多普勒血流与由灰度像素构成的血管壁具有明显的分界，方便我们精确识别出血管边界的血流速度。在血管超声多普勒血流成像中，公式 13－3 中的切应率 $\mathrm{d}u/\mathrm{d}r$ 可以变形为公式 13－4：

$$\frac{\mathrm{d}u}{\mathrm{d}r}=\frac{V_{\mathrm{fast}}-V_{\mathrm{slow}}}{\mathrm{d}} \qquad (13-4)$$

式中：V_{slow}——垂直于多普勒血流流动方向上靠近血管壁的血流像素的速度，V_{fast}——垂直于血流流动方向上靠近 V_{slow} 的血流像素的速度。我们知道在数字图像中，所有的图像都是由面积相同的像素构成，所以相邻两个像素之间的距离恒定，为一个像素的距离。血流多普勒将红-蓝-绿（R-G-B）像素作为血流流速的指标，习惯上用红色代表颈动脉血流，亮度越亮代表速度越快。我们将多普勒的显示范围转化为速度矩阵后，即可得出每一点血流的流速数据。所以，多普勒血流图像的任意点像素都可以通过公式 13－4 计算出相应的切应率数据。于是，切应力可以通过在血管超声多普勒血流成像的原数据中获得切应率后乘以血液黏度计算得出。由于假设血液是牛顿液体，所以颈动脉中的血液黏度 μ 是一个固定值。我们根据国际上对颈动脉血黏度的研究报告，给予它 3mPa·s。

在彩色多普勒血流图像中，管腔边界像素由灰度像素表示，所以边界像素的速度是零。靠近边界的血流由彩色像素表示，彩色像素的亮度正比于血流速度。像素的亮度梯度正比于血流的速度梯度。我们定义 V_{slow} 是多普勒血流流向垂直方向上靠近血管壁的血流像素的速度，V_{fast} 是血流流向垂直方向上靠近 V_{slow} 的血流像素的速度。相邻两个像素之间的距离定义为 d。

二、切应力分布的图像处理原理

我们利用 MATLAB 作为软件开发平台，在血管超声彩色多普勒血流图像的基础上利用数字图像技术描绘血流在血管内的分布情况，计算并绘制切应力的空间分布图像。该切应力分布程序的关键技术包括以下五点：

（一）数字图像原理及医学数字图像通讯标准

采用红-绿-蓝色彩模式，它是一种常用的颜色系统，通过对红-绿-蓝三个颜色通道的变化以及相互间的叠加来得到指定的颜色，能显示的颜色种类几乎覆盖了人类视力能感知到的所有颜色。一幅红-绿-蓝图像就是彩色像素的一个 M×N×3 数组，其中每一个彩色像素点都是在特定空间位置上相对应的红、绿、蓝三个分量。按照惯例，形成一幅红-绿-蓝彩色图像的三个图像常称为红、绿或蓝分量图像。分量图像的数据类决定了它们的取值范围。用来代表这些分量图像像素值的比特数决定了一幅红-绿-蓝图像的比特深度。

（二）基于图像分割的多普勒血流信号提取

在进行多普勒血流内各像素点的速度梯度计算之前，首先需要利用管腔是灰度图像而多普勒血流信号是红-绿-蓝图像的特点，将管壁的像素点过滤，仅剩下多普勒血流信息。由于超声多普勒血流图像的管壁部分是灰度数字图像，与红-绿-蓝图像不同，灰度数字图像中每个像素只有一个采样颜色，通常显示为从最暗的黑色到最亮的白色的灰度。灰度图像的像素取值范围通常为 0～255，0 代表黑色，255 代表白色，不同数字代表亮度的深浅。所以可以利用红-绿-蓝图像是 M×N×3 数组的特点分割出超声图像中的多普勒血流部分。

（三）计算多普勒速度梯度 *dv/dr*

在血管超声多普勒血流图像中，多普勒血流的边界代表管腔内血流的边界，多普勒血流的颜色亮度差异代表血流流速的差异。多普勒血流中的每一个像素用三个数字表示（例如，[255 0 0]代表红色），多普勒血流中每一个像素的不同颜色与流速的对应关系在超声显示区域右侧的血流速度条中显示。要获得多普勒血流的流速分布数据就必须将多普勒血流的颜色分布根据血流速度条转换成速度分布。所以在进行转换前首先需要获得血流速度条的多普勒颜色梯度。由于血流速度条的速度范围是可调的，导致尽管多普勒血流的亮度显示相同，但其实际速度却不同，需要先设定多普勒血流流速的最大值中，血流速度条显示的最大速度为 48cm/s。笔者将多普勒血流中的每一个像素数据与多普勒颜色梯度相减，将绝对值最小的差值在速度梯度中所在的位置作为该多普勒像素的相对速度，然后乘以预先设定的多普勒血流流速的最大值，获得该点的多普勒血流绝对流速。并以此类推，让多普勒血流

图像中的每一个像素在血流速度条的梯度空间中寻找对应值，并逐一进行转换，于是得到了多普勒血流的速度分布图。获得颈动脉血管内多普勒血流的流速空间分布后，得知相邻两个像素点的速度就能根据公式 13-3 和公式 13-4 计算出某一点的速度梯度数据。将最靠近管壁的一层多普勒血流作为切应力计算的起点，依次向管中心递进，这样可以防止最外层多普勒血流与无效区域（像素值[0 0 0]）相减而造成的误差。对多普勒血流的两边进行逐点计算后就得到了血流的速度梯度分布，也就是动脉血流的切应率空间分布图。

（四）血流壁面切应力可视化

血流切应力定量分析软件提供了三种方式显示切应力的空间分布：①切应力二维分布图；②切应力三维分布图；③切应力融合图像（图 13-1）。切应力二维分布图可以定量分析局部切应力的数据高低，三维切应力分布图可以 360°旋转，可以更直观地观察切应力的空间分布情况。应用融合图像结合血管超声图像和切应力分布图像的优点，由于整个流程并未对像素的空间坐标进行平移，可根据局部切应力不同区域分析该区域的管腔情况，直观地分析切应力异常区域的管腔内径变化，内中膜厚度变化和血管走形变化等。

第三节　切应力空间分布图的临床应用

一、正常颈总动脉血流壁面切应力

（一）正常颈总动脉血流切应力分布

切应力定量分析软件能通过绘制血流切应力二维空间分布图、三维空间分布图以及切应力融合图像将颈动脉血流的切应力“可视化”。颈总动脉管腔及多普勒血流可清晰显示。颈总动脉多普勒血流感兴趣区域的分割图像，切应力定量分析软件利用数字图像处理技术将超声多普勒血流图像中的管腔部分从图中删除，仅保留需要进行处理的多普勒血流部分。

图 13-1 是切应力融合图像，在颈总动脉的前后壁附近可以看到两条明亮的切应力分布带（箭头所示）。健康颈总动脉的切应力数值较大，分布带相对较粗且粗细均匀，紧贴于血管壁分布。切应力定量分析软件提供了一种可视化的方式帮助医务工作者分析血管的切应力，这种融合图像能帮助医师直观地观察颈动脉的切应力分布情况以及其与血管壁之间的关系。另外，仔细观察颈总动脉前壁与后壁的切应力分布带可以发现，两条切应力带的形态并非完全一致。说明在血流速度与管腔内径变化不明显的情况下，健康颈总动脉的切应力仍存在一定的变化范围。这是因为血流不可能严格按照理想状态流动，任何微小的变化都会造成血流切应力的改变，而 Hagen-Poiseuille 由于计算方法太过简单而无法体现这一点。图 13-1(B2)是二维

切应力空间分布图。由于去除了一切与切应力无关的因素，二维切应力空间分布图可以用来进行切应力的数值分析。切应力定量分析软件可以精确到对图像中每一个像素点都进行统计分析，所以计算得出的切应力结果更真实、准确。图 13－1(B3)是颈总动脉三维切应力分布图。x，y 坐标同样以像素为单位，z 坐标以 Pa 为单位，不同切应力数值用不同高度的 z 坐标表示。从三维切应力空间分布图中可以更直观地发现，尽管每一点的算法相同，但得到的切应力分布在不同的空间位置上其数值大小是不同的，颈动脉血流的切应力分布呈现出中间切应力低(单箭头所示)，而管壁附近切应力高的特点(双箭头所示)。如果切应力出现异常的增高或者降低，三维切应力分布图可以敏感地提示并给出该位置的坐标。

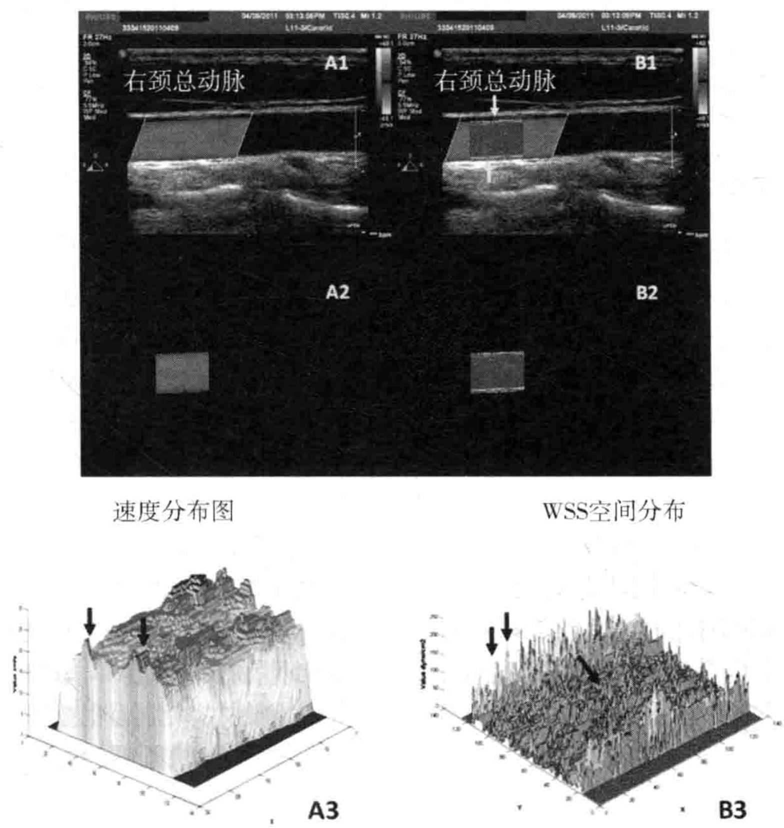


图 13－1　切应力定量分析软件绘制的正常颈动脉切应力空间分布图

A1——颈总动脉长轴多普勒血流图像；A2——颈总动脉长轴多普勒血流分割图像；A3——颈总动脉长轴多普勒血流速度剖面三维空间分布图；B1——切应力分布与颈动脉长轴血管超声多普勒血流的融合图像；B2——颈总动脉长轴血流切应力二维空间分布图；B3——颈总动脉长轴血流切应力三维空间分布图。

（二）正常颈总动脉血流切应力分布定量分析

健康人颈总动脉的切应力分布以 0.4～1.0Pa 占的比例最大，其中，0.4～0.6Pa 占 25%，0.6～0.8Pa 占 28%，0.8～1.0Pa 占 25%。WSS 分布图的均值为(0.622±

0.273)Pa，本例研究对象血管内径为0.67cm，当前帧最大血流速度为37cm/s，Hagen-Poiseuille公式的计算结果为0.663Pa，两者得出的切应力值近似，差异无统计学意义($P>0.05$)。另外，颈总动脉切应力分布图中还有部分高值切应力(1.0～1.8Pa占8%)，切应力定量分析软件能把这一小部分高于平均值的切应力分布用可视化的方法显示，该区域位于三维切应力空间分布图双箭头所指处，通过融合图像观察未发现该处管壁出现异常。

我们通过分析50例健康组正常颈总动脉血流切应力的空间分布后，发现正常颈总动脉血流切应力的变化范围为0.4～1.4Pa，其中超过50%的切应力集中在0.4～0.8Pa。0.2～0.4Pa的比例其次，约占20%。约10%的切应力在0.8Pa。50例健康颈总动脉血流切应力平均值与Hagen-Poiseuille公式两种方法计算得出的切应力均分布在0.6～1.0Pa附近，50例正常颈总动脉血流切应力平均值为(0.691±0.120)Pa，Hagen-Poiseuille公式的平均值为(0.713±0.124)Pa，差异无统计学意义($t=-0.864, P=0.604$)。

二、颈总动脉内中膜增厚处壁面切应力

(一) 颈总动脉内中膜增厚处的壁面切应力分布

大量文献报道颈动脉内中膜增厚与切应力降低存在相关性。切应力定量分析软件绘制的颈总动脉内中膜增厚典型图像结果如图13-2所示(见插页)。该患者经测量平均颈总动脉内中膜厚1.1mm，管腔内径7.7mm，当前帧最大流速22cm/s，Hagen-Poiseuille公式的计算值为0.343Pa。切应力定量分析软件显示该患者颈总动脉内中膜均匀增厚[图13-2(A1)(箭头所指)]，多普勒血流信号充满管腔。通过对各像素点进行切应力计算后，切应力定量分析软件绘制出该颈总动脉的切应力分布融合图像，见图13-2(B1)。从图13-2(B1)中可以发现，相比正常颈总动脉，内中膜增厚处的切应力分布带颜色出现明显的减弱，宽度显著变窄[图13-2(B1)(双箭头所示)]，提示该处切应力值较正常值明显降低。该患者颈总动脉内中膜的前后壁均出现增厚，但是根据放大的切应力二维分布图显示[图13-2(B2)]，前后壁的切应力分布带并非完全一致，提示即使在切应力降低的血管中，切应力也呈不对称分布，Hagen-Poiseuille则无法体现这一点。三维切应力空间分布图[图13-2-(B3)]显示，血管壁附近的切应力显著降低，其切应力的变化范围低于正常颈总动脉，但仍可以发现局部数值较高的切应力[图13-2-(B3)(箭头所指)]，说明即使是内中膜增厚处的切应力，其分布也随着空间位置的不同而发生改变，所以Hagen-Poiseuille公式的结果在精确计算切应力方面存在不足。

(二) 颈动脉内中膜增厚处的壁面切应力分布定量分析

在切应力二维空间分布图中选取血管后壁的切应力进行分析[图13-2(B2)红色点范围内]。绘制出颈总动脉内中膜增厚处血流切应力空间分布的数据分析结果，见内中膜增厚患者颈总动脉的切应力中90%集中在0.2～0.6Pa，其余10%分布在0.6～0.8Pa。其分布状态与正常颈动脉切应力完全不同。分析显示，内中膜增厚患者血流切应力的变化范围为0.2～0.6Pa，其中超过50%的切应力集中在0.2～

0.4Pa。与正常颈总动脉的 WSS 变化范围存在明显差异。50 例内中膜增厚组颈总动脉切应力均显著低于健康组颈总动脉，增厚组均值：(0.287±0.059)Pa；健康组均值：(0.691±0.120)Pa，差异有统计学意义($P<0.05$)。内中膜增厚组与健康组的颈总动脉壁面切应力均值比较，增厚组均值：(0.287±0.059)Pa，健康组均值(0.691±0.120)Pa，增厚组颈总动脉壁面切应力均显著低于健康组颈总动脉的壁面切应力，差异有统计学意义($P<0.05$)。

三、颈动脉窦部壁面切应力

许多文献报道证实低切应力与动脉粥样硬化的形成有关，它不仅可激活内皮细胞启动基因转录的核心启动子中的顺式调控反应元件(shear stress responsive element，SSRE)，诱导促动脉粥样硬化形成的相关基因的表达；还可以直接引起内皮细胞的形态和功能的改变(迁移、分化和增生)，刺激内皮细胞进一步增生表达，进而内中膜增厚，发生动脉粥样硬化。由于动脉粥样硬化好发于大中动脉和动脉分叉处，位于颈动脉分叉处的窦部，其特殊的解剖结构造成的二次流、回流，易促使低切应力区的形成，这种血流动力学的改变与动脉粥样硬化的形成密切相关。尽管颈动脉窦部是动脉粥样硬化的好发部位，我们使用颈动脉切应力分布图研究正常人的颈动脉窦部，根据其形态学特点，正常人颈动脉窦部可分作明显膨大受检者与不明显膨大两类；颈动脉窦部膨大明显组 a 区切应力(0.709±0.276)Pa 显著高于 b,c,d 区切应力(0.369±0.103)Pa,(0.378±0.131)Pa,(0.365±0.144)Pa。窦部膨大不明显组的 a 区切应力(0.687±0.280)Pa 显著高于 b 区切应力(0.399±0.163)Pa。提示正常人无论颈动脉窦部形态如何，在迎向颈动脉流入，受到高速血流冲击的 a 区切应力总是最高，这可能与 a 区管壁直接受到高速血流的冲击有关。窦部 a 区的高 WSS 对血管内膜起着一定的保护机制，有助于降低该部位动脉粥样硬化发生的风险，与文献报道的关于高切应力具有抗动脉粥样硬化的作用，而低切应力则易患动脉粥样硬化的结论相符。根据 Malek 报道，切应力小于 0.4Pa 的区域可视为动脉粥样硬化易发区，由此推断，在人类的颈动脉窦部，窦部 b,c,d 区的切应力较窦部 a 区偏低，从理论上来说是动脉粥样硬化的好发区域；b,c,d 的低切应力区提示该区产生斑块的风险最大。笔者推测随着切应力降低的不断发展，当血流速度进一步下降，将会导致该 b,c,d 区处的切应力降低至接近动脉粥样硬化的切应力水平时，容易出现血管内膜的病变；与 Schirmer 报道低 WSS 进一步降低甚至降到零时，该低切应力区发生动脉粥样硬化的观点一致。我们还发现，颈动脉窦部膨大型组比窦部不明显膨大型组多 c 区与 d 区两个低 WSS 区域，若处于同等动脉粥样硬化危险因素的作用下，颈动脉窦部膨大型者比窦部不明显膨大型者发生动脉粥样硬化的风险可能更大。运用切应力空间分布图可以简单方便地监测颈动脉窦部切应力的变化，对于观察动脉粥样硬化发展进程，预测动脉粥样硬化可能具有一定的实际意义。

Malík 曾运用 Hagen-Poiseuille 公式和彩色多普勒超声计算颈总动脉切应力，证明低切应力产生动脉粥样硬化的可能性更大。Liu 等使用 Hagen-Poiseuille 公式和彩色多普勒超声计算腹主动脉的切应力，认为暴露于低切应力发生的血管重构介导

动脉粥样硬化具有重要的作用，而高切应力具有抗动脉粥样硬化的作用。

虽然颈动脉窦部形态具有窦部膨大型与窦部不明显膨大型的形态学差异，颈动脉窦部的 a 区存在高切应力区域，具有抵御动脉粥样硬化的保护作用，但是颈动脉窦部的 b，c，d 区为低切应力，这些区域更易今后促进动脉粥样硬化产生。

四、壁面切应力与动脉粥样硬化的关系

搏动性的动脉血流主要对动脉血管壁产生两种类型的机械力，一种是垂直于血管壁的环形张力，称为牵张应力（stretch stress），它能对血管壁中的血管内皮细胞（EC）、中膜平滑肌细胞以及外膜成纤维细胞产生影响。另一种是平行于血管长轴的切向力，称为切应力。单位面积上由血管表面流动的液体产生的接近管壁的切应力，切应力能对血管内皮细胞产生影响。在正常的动脉血管壁中，这两种机械力与血管发育以及细胞表型的维持息息相关。文献报道，正常血管壁内的切应力诱导 EC 释放一氧化氮（NO）、内皮缩血管肽（ET）等活性物质，NO 具有保持平滑肌细胞舒张、松弛的作用，而 ET 则具有促使血管壁收缩的能力。这两种活性物质的相互作用保证了动脉血管壁的弹性保持在一个合适的范围。同时，NO 还能防止血小板黏附于血管壁，抑制 EC 过度合成生长因子，防止中膜平滑肌细胞增生。可见切应力是影响动脉粥样硬化发病过程中的重要物理因素之一。

切应力的高低由血管直径、血黏度以及血流速度共同决定。动脉粥样硬化临床前期病变患者由于动脉内径增大，血流速度减低，会导致壁面切应力降低。文献报道，动脉血流的切应力改变与动脉粥样硬化的进程密切相关，在动脉粥样硬化斑块发生之前，动脉血管的切应力已发生明显变化。切应力作为直接作用于动脉内皮细胞的应力形式，它通过直接影响动脉内皮细胞以及动脉内皮细胞介导而间接影响动脉壁其他细胞成分（如平滑肌）和结构。体外实验证实，低壁面切应力动脉区域 EC 的抗动脉粥样硬化基因表达受抑，而促动脉粥样硬化基因表达增加，同时 EC 释放的 NO 减少，NO 依赖的抗动脉粥样硬化作用受破坏。固醇调节元件结合蛋白（SREBPs）活化，促进 EC 摄取与合成低密度脂蛋白（LDL），最终刺激动脉内膜增厚、中膜平滑肌细胞增生能力增强，所以动脉血流的切应力会影响动脉粥样硬化的进程。现在人们普遍接受，切应力的平均值降低是其所指示的血管发展为动脉粥样硬化的高风险信号。

五、切应力最新进展：高壁面切应力与斑块破裂有关

一些体内研究表明，高切应力与斑块破裂有关。众所周知，易破裂的斑块定义为易损斑块，它通常含有非钙化偏心形态、薄纤维帽，一个大的脂质核心、炎性细胞浸润和斑点钙化。这些斑块易出现破裂、出血、脱落，或阻塞血管，造成脑组织缺血。研究发现斑块破裂经常在偏心斑块的肩部发生。理论上一直认为这部分是受到过度集中的圆周拉伸应力而引发的灾难性破裂。目前还不清楚何种因素是斑块破裂的主要原因。Fukumoto 利用彩色切应力分布图观察到每个斑块的表面均出现切应力局部升高，而且切应力升高的病灶位置经常与斑块破裂处匹配。这项在体研究是

第一个提出局部切应力升高可能与动脉粥样斑块破裂有关的相关报道。

伴随颈动脉内皮细胞的不断受损，动脉粥样硬化病变进一步发展变化，血管内膜中层更加增厚，斑块形成，管腔逐渐狭窄，颈动脉几何形状发生改变，使血流流速降低或升高，或血流形态发生变化，流场异化。切应力持续降低或呈不稳定变化，反过来又加重内皮功能的损害，形成恶性循环，进一步加快动脉粥样硬化的病程。据文献报道，高血流切应力刺激血管内皮可导致血管内皮增生减少，进而使斑块纤维帽变薄，诱发斑块破裂。纤维帽是维系斑块稳定性的主要结构，纤维帽的重要作用是避免动脉腔内的血液与纤维帽下组织直接接触。两者一旦接触，纤维帽下富含脂质的组织迅速激活凝血系统，可形成血栓，阻塞血管，引发急性心脑血管事件的发生。

Joanna 和 Lovett 等发现斑块溃疡更多发生在狭窄上游、高切应力作用区，随着狭窄程度增加，斑块破溃的比例也在增加，认为对于斑块破裂，高切应力起重要的作用。另有研究除观察到斑块溃疡发生在颈动脉斑块凸出的高壁面切应力的地方，同时发现斑块的不稳定组成，包括巨噬细胞、金属蛋白酶-9 都高度集中在高壁面切应力区域。Fukumoto 利用彩色切应力分布图观察到每个斑块的表面均出现切应力局部升高，而且切应力升高的病灶位置经常与斑块破裂处匹配。研究证明斑块的最大切应力常见于斑块顶部和肩部，当斑块形状变形时，最大切应力不仅集中在斑块的顶部和肩部，也会出现在斑块顶部不规则表面的倾斜面上，认为斑块最大切应力的确定对预测斑块破裂位置有意义，最大切应力在斑块的不稳定性上有一定作用。

（王　超　刘秋云）

参考文献

1 Oshinski J N, Curtin J L, Loth F. Mean～average wall shear stress measurements in the common carotid artery. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2006, 8: 717～722

2 Nigro P, Abe J, Berk B C. Flow shear stress and atherosclerosis: a matter of site specificity. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(5): 1405～1414

3 Rikhtegar F, Knight J A, Olgac U, et al. Choosing the optimal wall shear parameter for the prediction of plaque location-A patient-specific computational study in human left coronary arteries. *Atherosclerosis*, 2012, 221(2): 432～437

4 Salek M M, Sattari P, Martinuzzi R J. Analysis of fluid flow and wall shear stress patterns inside partially filled agitated culture well plates. *Ann Biomed Eng*, 2012, 40(3): 707～728

5 Assmann A, Benim A C, Gül F, et al. Pulsatile extracorporeal circulation during on-pump cardiac surgery enhances aortic wall shear stress. *J Biomech*, 2012, 45(1): 156～163

6 Jung I S, Oh M K, Cho Y C, et al. The viability to a wall shear stress and propagation of Bifidobacterium longum in the intensive membrane bioreactor. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2011, 92(5): 939～949

7 Willett N J, Kundu K, Knight S F, et al. Redox signaling in an *in vivo* murine model of low magnitude oscillatory wall shear stress. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(5): 1369～1378

8 Yusaku Fukumoto, Takafumi Hiro, Takashi Fujii, et al. Localized elevation of shear stress is related to coronary plaque rupture. *Journal of the American College of Cardiology*, 2008, 51: 645～650

9 Spring S, van der Loo B, Krieger E, et al. Decreased wall shear stress in the common carotid artery of patients with peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm: relation to blood rheology, vascular risk factors, and intimamedia thickness. *J Vasc Surg*, 2006, 43: 56～63

10 Yusaku Fukumoto, Takafumi Hiro, Takashi Fujii, et al. Localized elevation of shear stress is related to coronary plaque rupture. *J Am Coll Cardiol*, 2008,. 51: 645～650

第十四章 原子力显微镜及原子力声显微镜

自1675年荷兰生物学家列文虎克用显微镜发现十分微小的原生动物和红细胞以来，人们开始用光学显微镜观察微观生物世界，不过光学显微镜由于受到衍射极限的限制，其分辨率只能达到光波半波长数量级(0.3μm)，无法观察更小的物体，限制了人们对细胞奥秘的探索。进入20世纪，光电子技术得到了长足的发展。1983年IBM公司苏黎世实验室的两位科学家Binning和Rohrer发明了扫描隧道显微镜(STM)，但由于仪器本身的工作方式所造成的局限性也是显而易见的。这主要表现在以下两个方面：①扫描隧道显微镜在恒电流工作模式下，有时它对样品表面微粒之间的某些沟槽不能准确探测，与此相关的分辨率较差；②扫描隧道显微镜所观察的样品必须具有一定程度的导电性，对于半导体观测的效果就差于导体；对于绝缘体则根本无法直接观察。随着对物质探秘研究的进一步深入，需要更先进的检测仪器，1986年，Binning和Quate研发出了原子力显微镜(atom force microscope，AFM)，弥补了STM的不足。原子力声显微镜(atomic force acoustic microscope，AFAM)是将声学检测技术与原子力显微镜结合，可对细胞表面及内部结构进行纳米量级的显微分析，提供反应细胞表面及亚表面结构的形貌像及声学像。

第一节 原子力显微镜的工作原理

原子力显微镜利用了原子间的范德华力与原子间的距离有一个确定的函数关系这个特性，去探测样品的原子结构和表面情况。原子力显微镜在悬臂梁上装有微反射镜。由于样品表面原子排列产生高度变化，当探针在水平方向扫描时，针尖同样品表面间的距离在垂直方向上便会产生变化。同时针尖和样品表面之间会产生原子力。针尖同样品表面之间距离的变化，导致该原子力的变化。这就引起悬臂梁在垂直方向上发生振动。因此，利用激光束的偏转可检测出针尖同样品表面之间变化的原子力。将激光束的偏转信号输入计算机软件中进行处理，即可得到样品表面的形态结构信息。

第二节　原子力显微镜的工作模式

原子力显微镜的多种工作模式，都可以得到与表面形貌有关的信息，经过计算机采集、处理，最后成像。原子力显微镜的工作模式主要有三种：接触模式、非接触模式和敲击模式。这三种模式是根据探针与样品之间作用力的形式来分的，接触模式的作用力是斥力；非接触模式的作用力是引力；而敲击模式的作用力介于前两者之间，是一个杂化的概念。

一、接触模式

通过探针与扫描样品表面的持续接触来获得信息。它可以对样品快速扫描。但操作力和探针与样本之间的作用力可能会导致细微样品的漂移，同时对较柔软的样本表面可能造成一定的损伤。另外，探针可能被样品污染，并且针尖与样品之间的黏着力很明显，导致空间分辨率降低。

二、非接触模式

由于在非接触模式下，探针与样品不接触，这样样品就不会被破坏，而且针尖也不会被污染，因为探针与样品之间的作用力一般在 10～12N 这个数量级上，因此特别适合于研究柔嫩物体的表面。但是要在室温大气环境下实现这种模式十分困难。因为样品表面不可避免地会积聚薄薄的一层水，它会在样品与针尖之间搭起一小小的毛细桥，将针尖与表面吸在一起，从而增加尖端对表面的压力，引起反馈不稳，刮擦样品。

三、轻敲模式

在扫描过程中，探针与样品表面轻轻接触，悬臂受存在于两者间的排斥力作用随样品表面起伏发生高频震颤。由于探针与样品的接触短暂，因此它更适用于质地脆或固定不牢的样品。一旦原子力显微镜开始对样品进行成像扫描，装置随即将有关数据输入系统，如表面粗糙度、平均高度、峰谷峰顶之间的最大距离等，用于物体表面分析。同时原子力显微镜还可以通过测量悬臂的弯曲程度来确定针尖与样品之间的作用力大小。敲击模式（tapping mode）很好地消除了侧向力的影响，降低了由于接触所引起的吸附力，图像分辨率高，适于观测软、易碎或胶黏性样品，不会损伤其表面，但是这种模式比接触模式的扫描速度慢。

第三节　原子力显微镜显微成像的特点

一、高横向分辨率和纵向分辨率

与传统的电子显微镜特别是扫描电子显微镜相比，原子力显微镜具有非常高的横向分辨率和纵向分辨率。横向分辨率可达到 0.1～0.2nm，纵向分辨率高达 0.01nm，这是其他任何显微镜都难以达到的。

二、具有很宽的工作范围

原子力显微镜可以在诸如真空、空气、高温、常温、低温以及液体环境下扫描成像。根据需要可在水、各种缓冲液、丙醇和丁醇等液体环境中成像。这对观察研究细胞、微生物、生物大分子等的动态生理活动过程具有非常大的实用意义，其优势是其他表现分析技术所难企及的。

三、样品制备非常简单

电子显微镜只能观察死细胞或组织的微观结构；激光扫描共聚焦显微镜的样品必须经过特殊的荧光染色，其应用受限于荧光探针技术的发展。原子力显微镜所观察的标本则不需要包埋、覆盖、染色等处理，可以避免电子显微镜所必须做的一系列处理。图像的可重复性大大提高，现场操作性好，载体的选择更加简单、范围也更大，可以在纳米级观察生物大分子的结构形态及在生理状态下观察任何活的生命样品及其动态过程。

四、对样品的分子或原子进行加工的力行为

例如可搬移原子、切割染色体、在胞膜上打孔等。原子级的高分辨率、样品制备简单、观察活的生命样品、加工样品的力行为是原子力显微镜的特点。

在原子力显微镜诞生最初的一段时间主要应用于电化学、材料科学、环境污染治理等领域。近些年，人们逐渐探索着运用原子力显微镜对生物样品进行纳米水平的观测及显微操作等。现已广泛应用于结构生物学、分子生物学、细胞生物学以及医学研究等各个领域。如研究生物大分子超微结构和动态结构、胞膜结构和力学性质、病毒感染等细胞生物学过程、药物与细胞和组织的相互作用等；原子力显微镜在生物分子相互作用力的检测和研究方面也有很大发展。

第四节 原子力显微镜在细胞生物学领域的应用

一、观察细胞形态及细胞表面局部的物理特征

胞膜构成细胞对外界环境的屏障，是细胞内外交流的界面，在细胞生命活动中发挥着重要的作用。由于胞膜结构的复杂性和研究条件的不成熟等因素，以前对胞膜的表面结构认识较少。原子力显微镜的出现为胞膜结构的观察提供了更加广阔的研究空间。对一个细胞而言，原子力显微镜不但能提供长度、宽度和高度等形态方面的信息，还可满足人们对胞膜上的各种通道、丝状伪足和细胞间连接等细微结构的研究。曾有用原子力显微镜研究甲状腺相关眼病的外周血中胸腺依赖性淋巴细胞T细胞的胞膜，结果发现其形态学和超微结构不同于正常组的受试对象。甲状腺相关眼病急性期与稳定期的淋巴细胞胞膜超微结构也有不同。

二、监测细胞骨架变化

炎症和肿瘤发生过程中细胞的多种病理改变，如细胞增生、浸润生长等与细胞骨架的变化有密切关系，所以我们要采用原子力显微镜以便清晰观察细胞内的骨架结构。其机制是：一种观点认为可能是因为当探针扫过亚细胞结构的原生质膜时，原生质膜本身发生变形和起皱，从而显示出亚细胞结构的轮廓，或者是探针插入原生质膜而直接显示亚细胞骨架结构；但另一种观点则认为，在细胞边缘的胞质较薄，因而利用探针能对亚细胞骨架直接成像。张波等使用原子力声显微镜对动脉平滑肌细胞进行成像，所获得的形貌图及声学像能清晰显示平滑肌细胞的细胞骨架结构，并反映平滑肌细胞的弹性分布。原子力声显微镜技术是在原子力显微镜基础上，增加声学检测技术的功能，利用声学原理检测细胞结构，通过显微镜的针尖与被测细胞间的相互作用，使细胞表面产生微形变。这种形变以声波形式穿透细胞后，由粘贴在细胞样品背面的压电传感器接收，通过采集声波信号的幅度、相位等信息，获得细胞表面形貌及弹性参数等，可对细胞表面及内部结构和弹性性质进行纳米量级的超微分析(图 14-1)。还有其他用原子力显微镜观察成骨骼肌细胞的细胞骨架及心肌细胞的细胞骨架结构。

三、观察测定细胞间的相互作用力及其作用过程

原子力显微镜利用了原子间的范德华力与原子间的距离有一个确定的函数关系这个特性，去探测样品的原子结构和表面情况，即力-距离曲线(force-distance curve)。目前已经被用于鉴别在特定生物反应过程中的细胞伴侣(cell partners)间的相互作用。将细胞伴侣之一连接在原子力显微镜扫描探针的尖端，使针尖功能

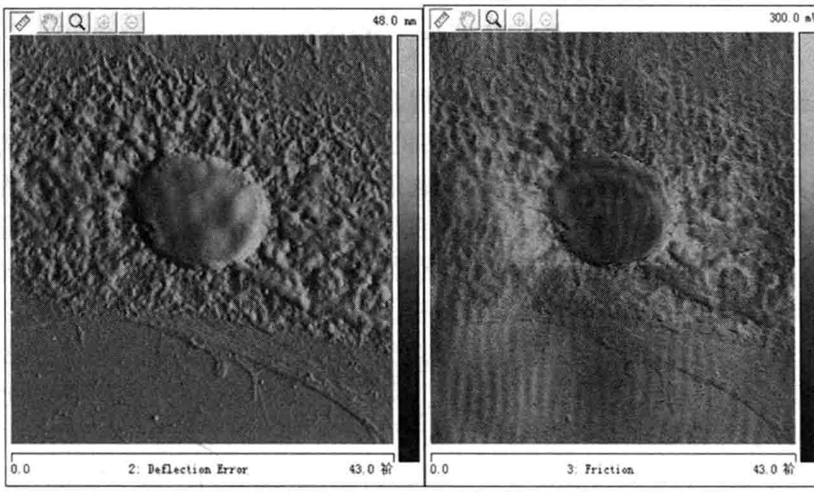


图 14－1　大鼠主动脉平滑肌细胞的原子力声显微镜图像

左图为大鼠主动脉平滑肌细胞的普通原子力显微镜图像(振动台加电压频率:112k,加电压幅值:10v);右图为声学谐振图像。在核外胞质中可见网状分布的细胞骨架系统,微管较粗较亮,呈短线状,微丝呈中等亮度;致密斑靠近细胞膜的内面。声学谐振图像可显示细胞结构细节,获得细胞亚表面信息的声学像。

化,然后沿呈单层排列的细胞伴侣的另一方进行扫描就可以进行细胞间相互作用研究。这对于研究多细胞生物体中细胞-细胞间的相互作用是一个非常重要的启示。比如器官移植中细胞的免疫排斥反应、癌细胞与健康细胞间的相互作用及受伤部位细胞间的相互作用等。

四、观察细胞表面的抗原-抗体反应

细胞表面受体定位一般是在黏附模式(adhesion mode)下进行的,因为表面受体往往定位于极富弹性的脂膜内,黏附模式比接触模式(contact mode)产生更大的高度信号反差。但细胞在原子力显微镜探针的压力下由于其高弹性而发生变形,从而导致对探针非特异性的黏附和高度信号失真。因此,细胞表面受体研究目前并非直接在其原位膜上进行,而是将其纯化后吸附到一个扁平而有刚性的表面上进行成像观察。Ludwig 等采用这种方法研究了链霉亲和素-生物素之间的结合力,并将其作为黏附图像的参考。

目前研究较多的受体与配体之间的作用主要是外援凝聚素和互补糖类之间的作用。它们调节细胞的相互作用,对活性有机体的诱发感染、促进类聚效应、控制差异等不同过程的控制中起重要作用。例如,α 甘露糖基和 α 葡糖基的结合导致植物中外援凝集素伴刀豆球蛋白 A 有显著的凝聚性。在低聚葡萄糖多聚已糖修饰探针和伴刀豆球蛋白 A 修饰基底之间使用 4000pN/s 的卸载速度来记录力曲线。大多数的撤出曲线表明非键合力约为 100 皮("P"是 10^{-12}。注:电容的单位为 F:$1F=10^3 mF=10^6 \mu F=10^9 nF=10^{12} pF$),再用甘露糖或者羟基修饰的探针测量,未观察到黏附力,表明这种黏附力来源于单个外援凝聚素和糖类分子之间特定相互作用。

五、观察细胞在病理或生理条件下的生物过程

液体池技术的发明和完善使得在液相或近生理条件下观察细胞形态随时间变化的动态过程成为可能。其中研究得较多的是细胞伪足的运动、细胞的铺展和突触的生长等。例如，Ohnesorge 等研究了痘病毒和活细胞，得到了痘病毒感染活细胞全过程的原子力显微镜图。Braet 等对人的皮肤纤维瘤细胞和肝窦内皮细胞进行活体观察，观察到了细胞松弛素 B 作用后肌动蛋白细胞骨架的动态变化，探针在几小时内连续在细胞表面扫描，以观察其动态过程。

六、原子力显微镜在生物大分子领域的应用

（一）原子力显微镜用于染色体研究

除正常染色体的结构及表面性质的研究，利用原子力显微镜还可对 G 分带染色体形态发生的一系列变化进行观察。研究发现，随着胰蛋白酶作用时间的延长，染色体除周边之外的其余结构将逐渐发生崩解。中期染色体经 G，C 分带会出现纵向高度的差异，各条带中染色质纤维排列的松紧度也有所不同。这些都有助于染色体分带机制的阐明。

（二）原子力显微镜用于 DNA 研究

自从 Lindsay 等第一次用原子力显微镜获得 DNA 的图像以来，原子力显微镜已经成为研究核酸分子结构的重要工具。原子力显微镜可以清晰地观察在体外生理状态下的 DNA 的许多构象诸如弯曲、超螺旋、小环结构、三链螺旋结构、DNA 三通接点构象、DNA 复制和重组的中间体构象、分子开关结构等。并可估算出分子的宽度和高度，尤其在高度上可以精确的测算。尤为重要的是原子力显微镜可以对单个的长度在 10×10^{-3} kb 或者更长的 DNA 分子进行分析。采用轻敲式原子力显微镜，除能在接近生理水平和原子水平上观察 DNA 的结构，还能对 DNA 进行超微操作和分子剪接，以及对 DNA 进行物理测序工作。人类基因组计划（HGP）的下一阶段的另一任务是尽快鉴定人类 DNA 序列的差异即单核苷酸多态性（SNP）。目前利用现有技术进行大规模、大范围内检测 SNP 还有一定难度，给我们带来光明前景的两种新技术是应用原子力显微镜观察和 DNA 微阵列分析法。

（三）原子力显微镜用于 RNA 研究

原子力显微镜对 RNA 的研究还不是很多，因为在不同的缓冲条件下，单链 RNA 的结构变化十分复杂，所以单链 RNA 分子的图像不容易采集。如果利用原子力显微镜成像 RNA 分子，则需要对样品进行特殊和复杂的处理。虽然原子力显微镜用于 RNA 的研究报道不多，但也显示了明显的优势。结晶的转运 RNA 和单链病毒 RNA 以及寡聚 Poly（A）的单链 RNA 分子的原子力显微镜图像已经被获得。Kuznetsov 等用原子力显微镜对从四种二十面体病毒中提取出的 RNA 进行动态成像，观察到由凝聚的球状 RNA 到单链 RNA 的去折叠过程，并发现至少骨髓灰质炎病毒和残尾猕猴病毒（STMV）的 RNA 可在无蛋白质存在的条件下从二级结构恢复到三级结构，推测 RNA 的碱基序列可能已足够包含其壳内 RNA 的构象信息。

（四）原子力显微镜用于蛋白质研究

蛋白质的存在方式多种多样，原子力显微镜既可测量蛋白质的大小又可以测算复合物中的蛋白质的数量，还可用于观察蛋白质的分子结构及其参与的生理活动如抗体结构、纤维蛋白聚合、胶原装配、抗原抗体识别等。高信噪比的原子力显微镜可直接对膜蛋白在纳米水平清晰成像，特殊信噪比的原子力显微镜可以使膜蛋白在接近生理状态下成像。原子力显微镜在表征蛋白质的结构、构象及功能组装研究中起着越来越重要的作用。由于膜蛋白结构的复杂性和研究条件不成熟等因素，以前对膜蛋白结构的认识较少。原子力显微镜的出现为膜蛋白结构的认识提供了更广的空间。蛋白质分子在脂质上有规律地排列或者能在膜上形成二维晶体，均适合于用原子力显微镜研究。游离蛋白质分子，因不易在载体上很好地固定及本身的易活动性，成像的质量不及膜蛋白，但原子力显微镜还是比较成功地观察了肌动蛋白、血纤维蛋白原、胶原蛋白、免疫球蛋白等游离蛋白质分子。

随着技术的不断完善，原子力显微镜在提高生物软样品的成像分辨率、实现细胞上以及生化反应动态过程中生物分子的实时识别等方面将会得到更大的发展。另外，原子力显微镜新技术的发展及其与其他技术的联用，也显示了很大的应用潜力，如最近问世的原子力声显微镜将声学检测技术与扫描探针显微镜相结合，对被检测样品表面及内部结构进行纳米量级的显微分析，从而在保证高分辨率的条件下，检测生物材料表面、亚表面和内部不同深度的各类微小缺陷，广泛应用于研究集成电路微结构、材料微结构，故目前原子力声显微镜多用于检测非生物材料，在生物学领域中应用还不是很广泛，尚未对生物细胞进行研究。因此有必要借助原子力声显微镜的优点去检测生物细胞亚结构的弹性、电弹性等。

（怡　兰　张　波）

第五节　原子力声显微镜评价大鼠成心肌细胞的细胞骨架

心肌细胞骨架是细胞内由微管、微丝及中间纤维结蛋白构成的骨架系统，该细胞骨架和心肌收缩蛋白、肌动蛋白、肌球蛋白一起构成了心肌的收缩单位。大鼠成心肌细胞是从大鼠胚胎心脏组织克隆得到的。它具有与原代培养乳鼠心肌细胞相似的功能特性，易于分离培养，并可传代。随着对心血管疾病的日益重视和研究的深入，大鼠成心肌细胞越来越多地应用在需要模拟在体缺血、缺氧、高糖等环境下及信号转导通路等的研究领域里。细胞骨架在细胞间传递机械、物理和化学因子的信号，并在这些机械理化因子刺激下细胞骨架会发生相应的变化，因此有必要对正常生理情况下大鼠成心肌细胞的细胞骨架进行研究。原子力声显微镜是将声学检测

技术与原子力声显微镜结合，可对细胞表面及内部结构进行纳米量级的显微分析，提供反应细胞表面及亚表面结构的形貌像及声学像。

笔者应用原子力显微镜研究正常生理情况下的大鼠成心肌细胞的细胞骨架图像特点。采用大鼠成心肌细胞，应用 Veeco DI 3100 型原子力声显微镜，探针型号：DNP-10，具体参数：k=0. 1134N/M，f=22. 26kHz。从 H9C2 细胞形貌图中可以看到细胞在盖玻片表面呈梭形伸展，细胞或单个，或彼此之间以纤维状物相连接。成心肌细胞的细胞表面高低不平，细胞核区域位于细胞中心，可见胞核的部分区域亮度略较胞质增强、呈不均匀分布，核仁区域图像较亮，胞核周围明显转暗（低平）。

在大鼠成心肌细胞的核外胞质中，可清晰显示网状结构的细胞骨架结构（图 14－2）：微管呈较粗较亮的短线状结构，在距核较远处可见成束的中等亮度的微丝结构；致密斑靠近细胞膜的内面，为片状较亮的光斑，微丝附着其上；可见致密斑、致密体和中间丝。致密斑靠近胞膜的内面，可见肌丝附着。致密体位于胞质内，位置较深，硬度较高，为梭形小体，是细肌丝和中间丝的共同附着点。相邻的致密体之间由中间丝相连，构成成心肌细胞的菱形骨架，在细胞内起着支架作用。成心肌细胞的高度为 500nm。



图 14－2　原子力声显微镜显示大鼠成心肌细胞骨架结构的网状结构

A——胞核；B——胞质。

可以看到中心为突出的胞核区域，胞核膜基质面不光整，附有多个大小不等的高回声颗粒，该颗粒可能为核糖体。胞核膜连续性不完整，可见多处有连续中断，为核孔。核内染色质分布不均，在形貌像中亮度较大或中等亮。

心肌细胞的骨架系统具有支持作用，对维持细胞的形态与生理功能起着关键性作用。细胞骨架在细胞间传递机械和理化等因子刺激，它们通过锚定亚细胞结构，如线粒体、高尔基体、胞核、肌丝等而对细胞的稳定性起重要作用。细胞骨架的变形与收缩功能也影响了细胞的迁移、分化、凋亡及增生。通常，由肌球蛋白马达使细胞

骨架处于预应力状态下，并通过肌动蛋白细胞骨架，获得微丝结构上的张力平衡，还有小部分预应力被微管结构中的压缩力所平衡。细胞骨架中的预应力不仅维持细胞形状和力学稳定性，而且对于维持细胞的生物功能也很重要。

通过膜相关蛋白，特别如同时与细胞内肌动蛋白和细胞外层粘连蛋白结合成为肌细胞增强蛋白，可以起到稳定和机械传递的作用。胞外基质通过整联蛋白可以改变骨架的组成等性状。实际上，骨架可能调节细胞表面的状况及信号从胞外向胞内的传递，也参与胞核的重要工作如转录。当心脏功能处于代偿阶段，微管的数量可在正常范围。出现心力衰竭时，微管的数目显著增多，而且微管的排列异常，因此降低了微管对细胞的支持作用。另外，还有文献提出，心肌骨架系统损坏也可能是心肌缺血再灌流损伤的原因之一。

大鼠成心肌细胞是同时具有骨骼肌与心肌功能的特异心肌细胞株系，其细胞骨架主要由微管、中间丝和微丝及相关的骨架蛋白组成。它不仅作为细胞的支架，同时也参与细胞的一系列生理活动。

原子力显微镜不仅能对比不同细胞的表面颗粒等超微结构的分布和排列情况，还可以通过计算细胞表面数据点的均方根和平均值进行定量统计其粗糙度和黏附力的大小。AFM 能观察到细胞内的骨架结构，一种观点认为可能是当探针扫过亚细胞结构的胞质膜（质膜）时，胞质膜本身发生变形、起皱，从而显示出亚细胞的轮廓，或者因探针插入胞质膜而直接显示亚细胞骨架结构。另外一种观点则认为是在细胞边缘的胞质较薄，因而探针能对亚细胞骨架直接成像，不过确切的机制仍不清楚；但免疫化学及细胞松弛素 B 实验证实用原子力声显微镜观察到的纤维就是肌动蛋白纤维。原子力显微镜加声激励方法即原子力声显微镜清晰显示胞膜、胞质、细胞骨架、胞核、细胞之间连接形态结构及其弹性特征。

通过用原子力声显微镜观察正常生理情况下的大鼠成心肌细胞，从成骨骼肌细胞表面像图中可以清楚地看到细胞在盖玻片表面呈梭形伸展，细胞或单个，或彼此之间以纤维状物相连接；细胞表面及胞核的结构。在大鼠成心肌细胞的核外胞质中，还可以清晰显示网状结构的细胞骨架结构（其微管呈较粗较亮的短线状结构，在距核较远处可见成束的中等亮度的微丝结构；致密斑靠近胞膜的内面，为片状较亮的光斑，微丝附着其上）。可见致密斑、致密体和中间丝。致密斑靠近胞膜的内面，可见肌丝附着。致密体位于胞质内，位置较深，硬度较高，为梭形小体，是细肌丝和中间丝的共同附着点。相邻的致密体之间由中间丝相连，构成成心肌细胞的菱形骨架，在细胞内起着支架作用。

肌丝密切相关的细胞骨架蛋白及其相关蛋白的微妙变化可能是肌丝功能异常的重要原因。今后，肌丝、细胞骨架蛋白及其相关微观结构的变化可能会成为心肌缺血损伤的评价标准。目前测定大鼠成心肌细胞超微结构的方法多为电子显微镜和激光共聚焦显微镜。电子显微镜中样本必须在真空中观察，因此无法观察活样本，且样本制备过程复杂，还要把细胞切割成多个薄片，难以观察整个细胞的完整细胞骨架结构。激光共聚焦显微镜是在荧光显微镜成像基础上加装了激光扫描装置，把光学成像的分辨率提高了 30%～40%。有研究发现，激光共聚焦显微镜观察到心

肌缺血期各种细胞骨架和收缩蛋白均发生改变，条纹状分布的黏着斑蛋白逐渐变为环状分布，但激光共聚焦显微镜观察需事先荧光染色，过程繁琐。临床对生理状态大鼠成心肌细胞的超微形态学特点了解甚少，AFAM 在观察细胞表面超微结构、细胞骨架以及细胞的力学特性和生物过程中发挥着极其重要的作用，随着 AFAM 技术的不断完善，AFAM 在提高生物软样品的成像率、实现细胞上及生化反应动态过程中细胞超微结构的实时识别等方面将会得到更大的发展。这将为阐明疾病的发病机制、筛选药物靶向位点、疾病诊断和制定治疗策略提供更丰富的研究资料。

（张宇辉　金佳美）

参 考 文 献

1 Lehenkari P P，Charras G T，Nykanen A，et al. Adapting atomic force microscopy for cell biology. *Ultramicroscopy*，2000，82(1)：289～295

2 A lonso J L，Goldmann W H. Feeling the forces atomic microscopy in cell biology. *Life Science*，2003，72：2553～2560

3 Latonen L，Jarvinen P M，Laiho M. Cytoskeleton-interacting LIM-domain protein CRP1 suppresses cell proliferation and Protects from stress-induced cell death. *Exp Cell Res*，2008，314(4)：738～747

4 Hatziapostolou M，Polytarchou C，Panutsopulos D. Proteinase-activated receptor-1-triggered activation of tumor progression locus-2 promotes actin cytoskeleton reorganization and cell migration. *Cancer Res*，2008，68(6)：1851～1861

5 怡兰，陈瑶，张波，等. 原子力及原子力声显微镜应用于生物学领域的回顾与展望. 生物医学工程学进展，2010，31(2)：105～109

6 张波，程茜，赵亚军，等. 原子力声显微镜研究大鼠主动脉平滑肌细胞细胞的声学像特点. 中国超声医学杂志，2010，26(7)：585～588

7 张波，怡兰，程茜，等. 原子力显微镜在细胞生物学的应用进展. 上海医学影像学，2010，10(1)：69～70

第六节　杨氏模量在心肌细胞分子生物学中的应用

杨氏模量（Young's modulus）由于其纳米级分辨率及三维动态观测细胞等突出优点近年来成为研究细胞力学特性的重要参数。借助于用 AFM 得到弹性曲线图，再用赫兹模型加以处理就可以得到杨氏模量。杨氏模量是反映细胞弹性的参数，映射的是细胞的力学特性。随着微观分子生物学的发展，杨氏模量在细胞中的测量已

广泛应用于各类细胞。测量心肌细胞的杨氏模量可以研究病变心肌细胞的物理改变，有助于了解心脏疾病，尤其是心力衰竭及心肌梗死的病理变化，进一步研究疾病的诊断和治疗方法。

随着微观分子生物学的发展，越来越多的研究人员从分子层面研究生物的生理或病理机制。细胞是组成生物体的基本单位，细胞表面物理性质的微小改变就会引起生物体宏观的生理病理改变。反过来，生物体宏观的生理病理改变也往往伴随着微观细胞表面物理性质的改变。因此，通过研究细胞的力学特性可以进而了解生物体的生理病理状态，从而为一些疾病的诊断和治疗提供更多的依据。AFM 以其测量杨氏模量时分辨率高、对细胞影响小、可行性强等独特优势成为测量杨氏模量的首选方法。

一、概述

1986 年，德国科学家研制出了首台 AFM；1989 年，AFM 第一次应用于细胞水平，开创了细胞微观研究的新领域。AFM 工作时，连接在微悬臂上的探针尖端部的原子与细胞表面原子接触，针尖对细胞产生一个作用力，同时细胞对针尖有个反作用力，这个反作用力使与针尖连接的微悬臂产生位移，继而使投射在微悬臂上的激光信号产生偏转。位移偏转与这个作用力遵循胡克定律，通过光斑显示器收集信号的变化获取细胞的弹性曲线图，再利用赫兹模型加以处理得到细胞的杨氏模量，由此获得细胞力学特性的信息。

与传统方法相比，AFM 具有以下优势：①纳米级分辨率使观察更细致，可用于定量观察样品的三维结构，且图像分辨率高。以往的传统方法只能观察二维层面的结构，也不能达到定量观测细胞表面超微结构的标准。这一方面，AFM 与传统方法相比较是质的飞跃。②在测量过程中，由于探针与细胞表面产生的作用力是极微弱的原子力，所以这种方法对细胞的活性及生理状况基本没有影响或影响极其微弱。③操作简单，可行性强，易于推广。④适用范围广泛，AFM 可以用于测量传统方式无法测量的液态环境下的活细胞的物理特性，所以可以动态反映细胞在生物体内的生理特征，而不只是局限于细胞静态下的某一特定生理状态。

二、杨氏模量的临床应用

杨氏模量又称弹性模量，是反映物体表面弹性的参数。1807 年由英国科学家 Thomas Young 命名。开始主要应用于物理领域，现在已在医学领域越来越广泛的应用。样本的杨氏模量越大，样本越不容易发生形变，弹性越小。

人体内各组织的杨氏模量从高到低依次为骨头（1～1000kPa）、结缔组织和软骨（100～1000kPa）、软组织（10^8kPa 以上）。

杨氏模量是最能体现物质力学特性的元素。随着微观分子生物学的发展，杨氏模量在细胞中的测量已广泛应用于微生物细胞、心肌细胞、犬肾上皮细胞系（MDCK）细胞。孙嘉伦等利用 AFM 测量成骨细胞的杨氏模量发现，杨氏模量的大小与作用力刺激的时间和频率成正相关，与刺激结束后间隔的时间呈负相关。Balint 等

经 AFM 分析脑血管内皮细胞的二维图像得到其杨氏模量，发现甘露醇处理过的细胞的杨氏模量(0.93±0.04)小于未经处理的细胞杨氏模量(8.04±0.12)，即处理后细胞弹性变大了。Cross 等研究癌细胞的硬度发现，良性细胞比转移癌细胞硬 30%左右。这一研究可应用于临床检测细胞的癌变性质。Chouinard 等的研究显示，低密度脂蛋白与血管内皮细胞的弹性有密切关系。Martens 等在研究肌球蛋白在细胞弹性改变的作用时发现，细胞在加阻凝蛋白后抑制剂 0.5～1h 后，其杨氏模量由正常细胞的 19.9kPa 减低到 7.9kPa，证明了肌球蛋白确实影响细胞的弹性。Lekka 等分别比较高血压患者和糖尿病患者与正常人红细胞杨氏模量，结果显示，两种患者的红细胞弹性较正常人低，且变化与年龄相关。Lam 等研究化疗药物对细胞的影响时用化疗药物分别处理急性淋巴细胞和急性骨髓细胞，结果发现，处理后的细胞的平均弹性模量为 4.696kPa，远高于未经处理的细胞的弹性模量 0.197kPa。此研究结果还显示，细胞硬度的改变与药物种类无关，与药物剂量密切相关。Cai 等挑选抑制率高于 50%的几种不同浓度的 ART 溶液，将 Jurkat 细胞分别置于这几种不同浓度的 ART(青蒿酯)溶液中，24h 后观测细胞的形态学和机械性能的改变。实验观测到，胞膜发生了改变且超微结构也变复杂了。利用 AFM 追踪单个细胞的机械性能发现单个细胞的杨氏模量从对照组的(0.648±0.037)kPa 降低到实验组的(0.254±0.035)kPa，同时细胞的硬度增加了 1.5 倍。Cross 等研究癌细胞的硬度发现，良性细胞比转移癌细胞硬 30%左右，这一研究可应用于临床检测细胞的癌变性质。Steinhauser E 研究高静水压对人骨力学性质的影响时将骨的一侧边置于 300 的作用力下 10min，另一侧边作为对照，测得 300MPa 处理后的骨的杨氏模量为(200.7±38.7)MPa，对照组的杨氏模量为(186.5±34.3)MPa。

杨氏模量的测量虽然操作简单易行，但也受很多因素的影响，不同条件下测量出来的同一细胞的杨氏模量可能有很大的差别。因此，在实验前必须掌握这些影响因素才能在实验中提高测量的准确性。

(一) 细胞的处理方式

叶等的研究发现，样本经固定后其杨氏模量较生理条件下大，黏液球菌用戊二醛固定后细胞弹性(1.34±0.66)kPa 比正常情况下(0.25±0.18)kPa 增加了 4 倍多，红细胞用甲醛溶液处理后的弹性(119.5±15)kPa 比生理条件下(16.05±2.3)kPa 增加了将近 10 倍。

(二) 基底物的性质

吕氏等学者在研究不同刚度培养基上细胞黏附形变的数值计算时发现，细胞更容易亲近接近自身刚度的培养基。当细胞刚度一定时，黏附力随培养基刚度的增加而增大。Domke 等在实验中得出，4 种不同粗糙度的基底物上造骨细胞的弹性模量由高到低排序为钛(8.8kPa)、聚苯乙烯(7.5kPa)、玻璃(5.5 kPa)、钛钒(2.1 kPa)。Abu-lail 和 Camesano 等在研究中发现，基底液的极性不同。同一种细胞的弹性模量也不同，极性越低，弹性模量越大。

(三) 测量区域

Methur 等用 AFM 测量脐静脉血管内皮细胞的杨氏模量，测量过程中发现核区

胞膜的杨氏模量(7.22±0.46)kPa 约为边缘区胞膜杨氏模量(1.27±0.36)kPa 的 6 倍。Rotsch 和 Radmacher 等的研究则表明,伸展区胞膜杨氏模量小于稳定区。

三、杨氏模量在心肌细胞中的应用

世界卫生组织的数据表明,起源于冠状动脉疾病的心力衰竭和心肌梗死在世界总死亡人数中的比例高达 29%。心力衰竭主要是由于心脏的泵血功能不足以满足全身的供血需求引起的,这一点可能是疾病所致的心脏收缩功能的变化引起的,因此测量心肌细胞的收缩力和杨氏模量就可以定量的探究心力衰竭的原理及心力衰竭细胞的分子改变。Azeloglu 和 Costa 用一种新型 AFM 压痕技术来测量新生大鼠自然搏动状态下的心肌细胞的硬度,结果显示心肌的弹性模量在收缩值(26.2±5.1)kPa 和舒张值(7.8±4.1)kPa 之间循环,且探针沿着细胞轴线探测到,心脏收缩硬度的空间异质性与肌纤维下面的肌小结的结构有关。Lieber S C 等测量不同年龄的大鼠心肌的杨氏模量,4 个月大鼠心肌的弹性模量(35.1±0.7,n=53)较 30 个月大鼠心肌的弹性模量(42.5±1.0 kPa,n=58)小,说明在单个老化心肌的弹性模量有显著增加,验证了心肌机械性能随年龄增长降低这一假说,在这之前随年龄增长心室肌硬度的变化在业内一直争议不休。

心肌梗死后心室重构是由于大量胞外基质在心肌局部心肌缺血坏死区沉积并纤维化引起的。功能性组织的损失和心肌弹性及收缩性的减低导致了机械低效的恶性循环,引起负面重构,影响舒张,最终造成心力衰竭。William Hiesinger 等将基质细胞衍生因子(SDF)运送到缺血心肌,发现缺血心肌的微血管灌流明显增加并且维持了心室的几何形状和功能。他们认为这种可以增加微血管血液循环的基质细胞衍生因子(SDF)疗法可以拯救梗死边缘组织,从而提高心肌弹性,最终达到改善机械效率、维持心室几何形状的目的。Berry M F 将注射了人间质干细胞的大鼠的冠状动脉结扎,建立心肌梗死模型。2 周后测量杨氏模量,发现实验组心肌梗死区心肌细胞的杨氏模量是对照组小鼠心肌细胞杨氏模量的 3 倍。c11,c13,c33,c44,c66 这五个刚性系数是用来描述表征单向排列的强化的纤维软组织的弹性线性性能的。Hoffmeister 等人通过测量甲醛溶液固定的牛跟腱细胞和甲醛溶液固定的人心肌细胞的杨氏模量来分析这五个刚度系数。基于这些心肌的单向标本的杨氏模量的角关系引入模型来估测左心室壁更加复杂的纤维结构的特征。薄帽纤维粥样斑块(TCFAs)的断裂加之随后的血栓形成是心肌梗死的主要原因。TCFAs 包括两部分:大的软脂块和其上覆盖的薄的坚硬纤维帽。Baldewsing 等人为了观察动脉硬化并量化血小板应变药物疗法定量分析这两部分的形态和硬度,基于杨氏模量重建法,从血管内超声测量出的血小板应变弹性图中重建出了血小板的杨氏模量图。Chiaramida 等人将有限元和循环模型应用于评价不同大小和位置的梗阻对血流动力学的影响,建立这个模型可以将局部的心肌损伤与整体血流动力学相结合。他们将左心室有限元充分整合到循环系统的电子模拟模型中,进而使整个左心室的收缩和左心室局部室壁运动异常与血流动力学结合分析。通过测量心肌杨氏模量随时间变化的曲线图得到血流动力学的变化。左心室压力-容积关系受心室最初容积、几

何形状和室壁厚度的共同调配。其中，同一生物体的室壁厚度是固定值，用杨氏模量来评价。Forrester 等人测量正常犬和心肌梗死后犬心肌的杨氏模量，发现实验组的杨氏模量比对照组降低了 41%。尽管由于心肌梗死，左心室壁的厚度之后会增加，但该实验证明心肌梗死后 1h 内室壁厚度就会减小，提示测量杨氏模量较仅用压力-容积曲线更加敏感、准确。

四、前景展望

综上所述，用 AFM 测量细胞的杨氏模量获取细胞弹性及超微结构信息已成为全球细胞分子生物学研究的最热门的焦点之一。研究者越来越关注细胞的分子生物水平的性质，从分子生物的角度探索细胞的生理病理性质，更好地研究疾病的病因和生理改变，并进一步研究诊断治疗手段。由于 AFM 拥有纳米级分辨率，且具有测量活体细胞的动态参数等优势，细胞杨氏模量研究具有很广阔的前景。心肌梗死、心力衰竭及心肌肥厚等心脏疾病发生时，病变区域心肌的弹性会发生显著的改变，研究心肌细胞的杨氏模量可从微观角度观测疾病的发生、发展状况，进而对日益增长的心脏疾病的发病率起到控制的作用。未来的发展中，可以将测量仪器 AFM 进一步改良。例如，与超声仪器结合，真正实现三维动态观测活体细胞。另外，在研究中在测量心肌细胞的杨氏模量的同时观测心肌细胞的电生理及形态变化，多角度、全方位研究病变的生理病理改变。总之，细胞杨氏模量的研究前景很广阔，更值得学者们去深究，探索更多机体的奥秘。

（朱　烨）

参考文献

1 Gaboriaud E, Dufrene Y F. Atomic force microscopy of microbial cells: application to nanomechanical properties, surface forces and molecular recognition forces. Colloids Surf B: *Biointerfaces*, 2007, 54: 10～19

2 Cross S E, Jin Y S, Rao J Y, et al. Nanomechanical analysis of cells from cancer patients. *Nat Nanotechnol*, 2007, 2(12): 780～783

3 Lam W A, Rosenbluth M J, Fletcher D A. Chemotherapy exposure increase leukemia cell stiffness. *Blood*, 2007, 109(8): 3505～3508

4 Steinhauser E, Diehl P, Hadaller M, et al. Biomechanical investigation of the effect of high hydrostatic pressure treatment on the mechanical properties of human bone. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2006, Jan; 76(1): 130～135

5 Abu-Lail N I, Camesano T A. The effect of solvent polarity on the molecular surface properties and adhesion of Escherichia coli. Colloids Surf B: *Biointerfaces*, 2006, 51: 62～70

6 Venugopal, Jayarama Reddy, Prabhakaran. Biomaterial strategies for allevia-

tion of myocardial infarction. *J R Soc Interface*,2012,9(66):1～19

7 Dynamic AFM elastography reveals phase dependent mechanical heterogeneity of beating cardiac myocytes. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*,2009. 2009, 7:180～183

8 Hiesinger W, Brukman M J, McCormick R C, et, al. Myocardial tissue elastic properties determined by atomic force microscopy following SDF-1α angiogenic therapy for acute myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg*,2012,3(4): 962～966

9 Berry M F, Engler A J, Woo Y J, et al. Mesenchymal stem cell injection after myocardial infarction improves myocardial compliance. *American Journal of Physiology*,2006,290(6):H2196～H2203

10 Baldewsing R A, Mastik F, Schaar J A, et al. Young's modulus reconstruction of vulnerable atherosclerotic plaque components using deformable curves. *Ultrasound Med Biol*,2006,2(2):201～210

第十五章 组织多普勒

第一节　组织多普勒超声的原理

组织多普勒显像(Doppler tissue imaging, DTI)是应用超声波的散射原理来检测组织的回波,是检测选定心肌各小区肌纤维散射点所组成的“斑点”连续追踪的信号——心脏的运动,为区别多普勒超声常用于检测血流,故将此种超声模式称为组织多普勒。组织多普勒超声为在心肌组织与心内血流两种混合的多普勒频移的频率中,选用低频的频移信号所获得的曲线。组织多普勒频移图经自相关技术处理后,用彩色编码的形式显示二维彩色图像。

通常,需将取样容积放置于相应的心肌感兴趣区(ROI),显示其心肌运动的多普勒速度图,以最常用的标准心尖四腔观上的近二尖瓣环处的左心室心肌(二尖瓣环室间隔处或左心室侧壁)为例,可见组织多普勒超声运动速度曲线包括了收缩期波、快速充盈期波和舒张晚期波,并且可以测量到等容收缩波与等容舒张波。

第二节　衍生于组织多普勒超声的其他技术

在DTI基础上还开发了一些图像技术,包括了曲线M型超声、组织追踪法、应变与应变率成像等技术,其在超声波仪器上的商业名称为定量组织多普勒技术。研制定量组织多普勒技术的目的是希望它能对冠心病患者在负荷超声状态下,定位检测出心肌缺血。

一、曲线解剖M型超声

曲线解剖M型超声(color anatomic M-mode, CAMM)作为组织多普勒的衍生技术之一,利用彩色能量多普勒超声,曲线解剖M型超声呈圆弧形描绘心内膜面,并

在心内膜设多个点采样之后，则以类似 M 型超声的模式，将曲线 M 型超声取样线沿心内膜面多点所取信息，组成形成 x 轴-时间，y 轴为沿心内膜面多个取样点的彩色多普勒能量图。曲线解剖 M 型超声心动图可根据操作医师的意图，在二维彩色能量多普勒超声图上以马蹄形（心尖部四腔或二腔观）或圆圈形（胸骨旁短轴观），选取所要观察的心肌区域，沿着心内膜面进行多点采样，用鼠标勾画完马蹄形或圆圈形以后，即可获得同步显示的曲线解剖 M 型超声心动图。形象地说，就是将弯曲的心内膜舒展开来，又铺展在时间坐标图上面，观察超声切面内整条采样心内膜在心动周期中的运动状态。它所提供的信息包括了采样点心肌收缩、舒张运动的方向与程度、运动的起步时间等，还能提供每一采样点的运动曲线，用于显示心肌的运动程度与时间顺序。

二、组织追踪显像

组织追踪法（tissue tracking imaging）是检测选定心肌各小区肌纤维散射点所组成的"斑点"连续追踪的信号，它主要用于形象地显示心肌的运动程度，用作自动分析心肌节段的工具。它既能描绘取样部位的速度曲线或直方图来表示心肌的位移幅度，又可以不同色彩编码在二维图像上显示位移的程度，比如将零位移设置为红色，把近似 1cm 的位移设置为蓝色，并且可以根据运动幅度的大小设置多种颜色。目的是让操作医师无需凭借临床经验，只要开启仪器上的组织追踪显像功能，就可以根据心肌图像的编码色彩立即了解患者心肌运动的状况，但是在实际临床诊断工作中，组织追踪显像显示心肌节段运动的能力仍然受到一定的限制。

三、跨壁速度梯度

左心室心肌收缩时在心脏的短轴方向呈向心性运动，通常心内膜心肌的运动速率高于心外膜心肌，因而产生了心肌运动速率阶差（myocardial velocity gradient，MVG）。由于心肌纤维为多层排列，心壁各层的运动速率有较大差别，呈现不均一的速度分布特征。这种跨心肌壁的速度阶差反映了心肌运动速率在空间移行上的改变，也反映了心内膜与心外膜之间心肌纤维长度应变的变化。心肌运动速率阶差（MVG）=（心内膜心肌运动速率－心外膜心肌运动速率）/室壁厚度。

应用常规二维超声或组织多普勒（tissue Doppler image，TDI）检测心室壁节段运动，较易受心脏移位（translational motion）的影响，尤其在负荷超声试验时，因心脏的移位运动加大，极易掩盖缺血心肌与非缺血心肌之间的运动幅度差别，造成识别室壁心肌节段运动的困难，而应用左心室跨壁压力梯度技术则相对不受心脏移位的影响。左心室跨壁压力梯度可以避免心脏过度移动引起的误差，而且左心室跨壁压力梯度不受左心室前负荷的影响。无论伴或不伴二尖瓣反流，左心室跨壁压力梯度都能够反映心肌损害的程度。左心室跨壁压力梯度能敏感地检测出缺血心肌，甚至能检出常规二维超声探测不清的异常运动室壁节段。该类室壁运动用节段分析法无法辨认，左心室跨壁压力梯度则能敏感辨认常规方法无法确认的异常运动节段，也为左心室跨壁压力梯度的实际应用提供了依据。因此，左心室跨壁压力梯度

广泛应用于负荷超声、评估心肌活性及动物实验等领域。在犬中度心肌缺血实验中，已经证实反映中层环状心肌纤维的室壁增厚率与节段运动幅度无变化，而反映心内膜下纵向心肌纤维的运动速度与心内膜运动速度明显降低。心肌发生严重持续性缺血导致心肌坏死时，其坏死首先累及心内膜下，然后逐渐向外扩展，左心室跨壁压力梯度能较敏感地探测出心内膜下心肌缺血。文献报道了不同心脏疾病时，心内膜运动应变与心外膜应变差别的存在。斯坦福大学 Cheng 等在动物心肌壁上植入金属珠，观察造影室壁金属珠的三维动态运动。发现局部左心室心肌纤维的排列角度从心外膜下心肌的－37°至心内膜下的＋18°。心肌薄片的增厚对室壁增厚的贡献以心内膜下心肌最大、心外膜下心肌最小。可能的机制是心外膜下心肌细胞之间的间质僵硬度（intercellular matrix stiffness）抵消了跨心室壁的应变阶差。在室壁所有的层面上，心肌薄片的切应力也参与了室壁的增厚。心肌薄片的伸展对室壁增厚贡献在心外膜下最大，而在心内膜下心肌最小。应用心肌超声背向散射方法对于了解心肌纤维的三维排列特征也是有用的方法。

我们曾设计了应用组织多普勒成像快速获取左心室短轴多个采样点的心内外膜心肌运动速率，以曲线解剖 M 型超声方式描绘心内膜或心外膜面的运动，在左心室短轴组织多普勒图像上，自动计算每个心肌节段采样点心内膜运动速率与心外膜速率，并自动计算出心肌运动速率阶差。用曲线解剖 M 型超声图像方式自动计测左心室跨壁压力梯度方法操作简便易行、重复性较好，使复杂的左心室跨壁压力梯度测定过程经简化后易于在临床中应用。不过，心肌运动速率阶差测定仍属简便粗略的力学测定方法。

四、组织多普勒测定应变与应变率

组织多普勒超声测定心肌应变（应变，ε）及应变率（strain rate，SR），成为组织多普勒技术的主要贡献，应变是指心肌发生变形的能力，即心肌长度的变化值占心肌原长度的百分数，而应变率则反映了心肌发生变形的速度。应变和应变率获取的是相邻两点心肌之间发生形变的信息。组织多普勒超声采用近似计算法计算 SR，$SR=(V_1-V_2)/L$，单位是 s^{-1}。由于组织多普勒探测到的不是长度，故在计算应变过程中把速度粗略折算为长度，组织多普勒由其衍生技术实现了在人体推算出组织的应变与应变率数值的应用。

曾有文献以为组织多普勒超声测定心肌应变及应变率能判断局部心肌的变形能力，且不易受周围心肌组织的牵拉和心脏整体运动的影响，克服了心脏整体运动（如旋转运动）和相邻心肌节段的被动牵拉对室壁运动速度的影响，相对的不受呼吸、心脏搏动的影响，故在分析节段性室壁运动时就能排除心脏的整体运动及非缺血室壁节段对缺血室壁节段运动的影响。可以识别不同节段之间心肌变形在空间和时间相分布上的细微差别，得到该节段相邻心肌在声束方向上相对运动的准确信息，从而反映左心室局部的收缩和舒张功能，能客观评价局部心肌的收缩和舒张功能。

组织多普勒超声在应变及应变率的测量中易受到噪声干扰、帧频限制和声束角

度的影响，致使其重复性检测不理想。因此，多数作者认为，在研究心肌的样本中应尽量选择具有清晰二维图像者，减小取样点运动方向和声束间的角度以提高测量准确性。

第三节　组织多普勒的争议

组织多普勒技术的显示方式较多，速度、加速度、运动幅度、时间延迟、应变率成像等。自 1998 年 Heimdial 等报道了组织多普勒技术测定心肌应变后，人们对应用组织多普勒技术分析左心室节段运动局部心肌运动寄予较大的期望，研制组织多普勒的初始愿望就是期盼应变与应变率对室壁节段运动异常的检出率能达到与经验丰富医师相等的水平，使节段运动分析结果能在各医院之间进行比较，并作为各个心超室间质量控制的手段。但在实际工作中，还是遇到了组织多普勒应变、应变率重复性欠缺的问题。从理论上来说，组织多普勒应当是检出心肌病变或心肌缺血的心肌节段运动异常的有效工具。比如坏死心肌不发生变形，心肌收缩和舒张运动消失(akinesis)，甚至出现矛盾运动曲线，应变率可为零。在运动异常的心肌节段(hypokinesis)，其应变与应变率均降低，反映局部心肌功能的异常。但在实际应用中心肌应变与应变率的显示并不理想，而且在实际操作中组织多普勒应变、应变率图像尚存一些技术困难，使人们对组织多普勒技术的实用价值提出了疑问。持否定意见的人认为，因组织多普勒所包含的低频信号不止是心肌组织，故认为将组织多普勒冠以“组织”的字头是一种误导，应称为“低频多普勒”；甚至提出将组织多普勒应用于评价心肌组织的运动是“超声技术的倒退”。

一般认为，组织多普勒及其衍生技术较二维超声心动图的节段运动幅度和室壁增厚率分析更准确、更敏感。但是组织多普勒衍生技术测定应变、应变率有一定的误差，两次重复测量的误差有时高达 17%。过去的文献均认为，组织多普勒衍生的技术可用于鉴别心肌的运动是由于主动收缩或是被动运动，但最终未能证实此作用。也曾试图用该技术鉴别“心肌顿抑”和“心肌冬眠”，但也未获得成功。实践经验证实，组织多普勒应变及应变率仍然受操作者经验因素的影响，仍然需要经验丰富的医师来使用，尚未达到组织多普勒设计者要把应变及应变率变成一种客观评价手段的初衷。尽管组织多普勒有上述的缺点，但是组织多普勒在评价节段运动异常患者的心肌节段中，仍具有一定的临床应用价值。目前，组织多普勒在以下情况的应用仍然得到了业内的认可，这包括了组织多普勒检测心脏机械运动不同步、指导同步化治疗。组织多普勒测定左心室功能，尤其使用二尖瓣运动曲线测定左心室舒张功能，也用于分析右心室功能；可用于心肌运动严重降低或消失情况下的局部心肌功能分析；用于评价房颤预测心脏转复的治疗效果；可用于鉴别诊断限制性心肌病和缩窄性心包炎等。采用磁共振技术为验证手段，对组织多普勒衍生技术所做的应

变进行的临床研究发现,使用组织多普勒超声与磁共振测得的应变之间相关性低于实验研究的报道(r 值仅为 0.40～0.50)。因此,组织多普勒技术的临床作用尚需要今后做大规模的人群随机盲法研究,对其临床应用价值做出公正的评价。

一、从力学角度看组织多普勒存在的问题

目前应用应变与应变率测量生物体心脏仍存在一定的误差,这是因为测定任何在体心脏的应变时,均不可能对零应力状态的心肌初始构形进行测定。在应用组织多普勒原理计算 Lagrangian 应变或 Cauchy 应变公式里,由于心肌初始长度不是在零应力状态下获得,其应变的计算错误也难以避免。应变计算的另一个错误来源于力学理论假设心肌组织是不可压缩的,实际上,心肌在心动周期中的血液灌流压变化很大,力学计算未将心壁厚度变化考虑在内,也造成计算的误差。

常规彩色多普勒超声图像是在滤除了各种低速杂波、消除了高振幅低频率的心肌组织运动和其他的"噪声"信号后获得的。组织多普勒则采用消除高频率的血流信号,保留低频率的心肌组织和其他"噪声"信号的技术。大多数操作医师体会到,一旦开启了超声仪器上的组织多普勒功能键,超声图像质量立即变差。组织多普勒应变与应变率测定的误差还来源于噪声干扰,导致图像上出现多余且失真的应变曲线。除了组织多普勒的角度依赖性外,组织多普勒图像质量还受采样帧频的影响,并受心脏的运动与周围组织牵拉及呼吸、心脏的移位的影响。比如组织多普勒技术在无收缩运动的房间隔,也会记录到由牵拉所致的应变或应变率曲线。据文献分析,组织多普勒的计算误差主要成因是缘于组织多普勒的成像原理,组织多普勒从超声图像上像素的移动来推算像素运动速度,并将其假设为心肌组织的运动,其实像素的速度尚不能等同于组织的运动。组织多普勒技术的空间分辨力也较差,无法准确测定特点位置的心肌。因此,有作者认为组织多普勒应变与应变率存在明显的设计错误,应变及应变率只能通过局部心肌长度的变化来计算,组织多普勒的设计者人为将速度替换为长度,使用应变=采样点之间运动速率之差/采样点之间距离的公式来计算,在数学上属于错误计算,这些均是组织多普勒技术的内在缺陷。心脏的运动包含了运动(motion)、移动(translation)与扭动(torsion)等因素,并含切应力成分。组织多普勒技术测定的应变及应变率,忽略了心脏三维方向的运动,不能精确反映局部心肌的运动速率。相比之下,速度向量成像技术在反映心脏运动的综合矢量方面的能力则更佳。

据文献报道,经过组织多普勒技术的应用实践,人们逐渐认识到组织多普勒技术虽然在测定左心室舒张功能、评估心室同步化方面具有确切的效果,但是实践经验证实,组织多普勒应变及应变率仍然受操作人经验因素的影响,仍然需要经验丰富的医师来使用,尚未达到组织多普勒设计者要把应变及应变率变成一种客观评价手段的初衷。由此使人对组织多普勒技术的实用价值产生了疑问,甚至出现了负面评价组织多普勒的观点。

经斑点成像技术对比研究证实,组织多普勒应变率在评价节段运动异常患者的心肌节段中,尚有一定的临床应用价值,但是重复性相对较差;组织多普勒应变的测

量结果不够准确，组织多普勒应变及应变率的测量误差均较速度向量成像测量结果要大。由于各个研究病例数及方法学的局限，尚需进一步深入评价组织多普勒应变、应变率在心脏病的临床实用价值。

二、组织多普勒的再评价与临床应用价值

组织多普勒超声是经过大量离体模拟实验、声纳微测量法、磁共振法和各种动物实验验证的，并且通过大量临床研究证实了它的有效性。但是组织多普勒方法的测量误差也为文献所证实。笔者曾试用速度向量成像技术（velocity vector imaging，VVI）对组织多普勒应变与应变率在节段运动辨认与定量分析中的作用进行评价。选用速度向量成像技术的理由是它通过采集高帧频二维超声灰阶图像，将心肌组织对超声能量的散射及反射形成的斑点，通过逐帧追踪超声图像的像素点，计算获得应变与应变率。从成像理论上来说，它较组织多普勒方法更为准确。将速度向量成像与组织多普勒所测结果相比较，观察到组织多普勒应变除了心底节段外，均未见正常与异常节段运动组间的显著性差异（$P>0.05$），测量数据与速度向量成像所见相差较大，提示可能存在一定的测量误差。组织多普勒应变率除了左心室侧壁心尖段外，均观察到正常与异常节段运动组间的显著性差异（$P<0.05\sim0.01$），与速度向量成像的结果比较接近，提示应用组织多普勒应变率分析异常节段运动仍然有其实用价值。组织多普勒应变率对左心室侧壁心尖段检出能力欠佳的原因，可能与组织多普勒显示左心室心尖部图像相对较差有关。不过，组织多普勒应变除了室间隔及左心室侧壁的基底段外，均未见显著性差异（$P>0.05$）。笔者曾观察到同一操作者间测定组织多普勒应变及应变率的误差为6.70%～15.52%，两个操作者间的测量误差在3.84%～16.50%。采用速度向量成像技术作为组织多普勒的验证手段，除了因速度向量成像技术的取样部位、计算数据的单位均与组织多普勒方法相似，也是由于速度向量成像应变及应变率在同一操作者间或两个操作者间的测量误差均比较小，重复性相对较好。将速度向量成像技术作为组织多普勒的比较手段是较为合理的。

尽管组织多普勒超声在实际应用中存在一些问题，但是组织多普勒在以下情况的应用仍然得到了业内的认可：检测心脏机械运动不同步、指导同步化治疗；测定左心室收缩功能与舒张功能；测定右心室功能；对冠心病患者测量分析局部心肌功能；评价房颤预测心脏转复的治疗效果；鉴别诊断限制性心肌病和缩窄性心包炎等。

（陈　明　刘　怡）

参考文献

1　黄新胜. 令人费解的组织多普勒超声心动图. 中国超声医学杂志，2006，22(3)：206～208

2　Mandysová E，Mráz T，Táborsky M，et al. Reproducibility of tissue Doppler

parameters of asynchrony in patients with advanced LVdysfunction. *Eur J Echocardiogr*,2008,9(4):509～515

3 Abraham T P, Dimaano, V L, Liang H Y. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation*,2007,116(22):2597～2609

4 Agarwal R, Gosain P, Kirkpatrick J N, et al. Tissue Doppler imaging for diagnosis of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Ultrasound*,2012,10:47～57

5 Vanderheyden M, De Backer T, Rivero-Ayerza M, et al. Tailored echocardiographic interventricular delay programming further optimizes left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*, 2005, 2(10):1066～1072

6 Yip G, Abraham T, Belohlavek M, et al. Clinical applications of strain rate imaging. *J Am Soc Echocardiogr*,2003,16:1334～1342

7 Measurement of strian and strain rate by echocardiography: Ready for prime time? *J Am Coll Cariol*,2006,47(7):1313～1327

8 Thomas G. Tissue Doppler echocardiography-A case of right tool, wrong use. *Cardiovasc Ultrasound*,2004,2:12

第四节　组织多普勒超声的临床应用

一、多普勒组织超声评价犬左心室心肌长轴功能

左心室心肌由中层的环形肌和心内、外膜下的纵形肌组成，根据心肌纤维的解剖排列，心肌在长轴方向的舒缩运动在正常心脏功能维持中起重要作用。心肌缺血发生时，心肌在长轴方向的运动也会表现异常。在对心脏进行多普勒组织超声的研究中，较为重要的发现就是它能直接检测心肌沿长轴的运动，这对评价心脏功能有重要的帮助。

组织多普勒超声评估左心室局部心肌功能，最先是观察心肌的运动曲线，测定运动位移及心肌运动的速度，后来又研制出通过模拟形变计算应变与应变率的方式。其中最为简便的组织多普勒超声测量方法就是测量心肌的位移曲线，采用组织速度显像实时获取各个节段心肌的信息，提取其中的速度信息并积分，获得心肌各节段的多普勒轴向运动位移信息。它能对同一心动周期不同心肌节段运动位移进行同步分析比较，从而提供了一种评价心肌长轴运动的手段。

通过应用组织多普勒位移曲线对心肌梗死动物模型的左心室心肌运动研究显

示，心肌组织多普勒位移曲线能定量评价左心室局域心肌组织的运动位移。可以反映不同心肌节段在同一时相的位移变化，为评价心肌梗死左心室节段性室壁运动异常提供了一种定量方法。从心尖四腔、心尖二腔观可以观察到，在正常犬心肌运动呈现规律性变化，瓣环处位移最大，其余各节段心肌由心底向心尖位移逐渐降低。心肌梗死后位移曲线正常规律丧失，部分节段曲线收缩期上升支出现切迹，提示心肌运动异常或出现反常运动；前壁、前间隔、后间隔近心尖部位移峰值降低，其心肌病理切片上呈现心肌缺血及坏死，与心肌病理学灌流减低或无灌流区相吻合。

二、组织多普勒超声评价心肌梗死犬的左心室舒张期局部心肌功能

动物实验证明，冠状动脉血流阻断 5～15min，心肌超微结构即可有轻微变化，阻断 15～18min 缺血区心肌收缩停止。舒张是心室肌在收缩后恢复到收缩前状态(即心室收缩前的起始张力和长度)的过程。业已证实，在等容舒张期，心肌依赖于耗能而作主动伸长。若出现能量供应障碍，则可导致等容舒张期延长、心肌舒张迟缓、舒张程度降低、舒张不同步等。而且心肌缺血可以使心脏各部的舒缩在时间和空间上出现不协调。

笔者运用组织多普勒超声对 24 条开胸犬所做的急性心肌梗死模型研究显示，急性心肌梗死后受累节段的舒张早期峰值速度明显低于正常时的相应节段($P<0.01$)；受累节段的等容舒张期负向峰值速度显著低于正常时($P<0.05$)、加速度增加($P<0.05$)。等容舒张期局部室壁运动异常可作为评价急性心肌梗死后心肌舒张功能异常的敏感指标。等容舒张期时间在冠状动脉结扎后明显延迟的原因，可能与等容舒张期局部受损心肌主动舒张力下降、局部受损心肌运动异常致使整体心肌主动舒张力的正常协同遭受破坏等因素有关。其余各节段位移峰值虽有降低及达峰值时间、等容收缩期时间、等容舒张期开始时间略延迟，从理论上推断，心肌梗死后由于代谢障碍所致的 ATP 生成减少、细胞内 K^+ 丢失、无机磷酸盐增多、细胞内酸中毒，导致心肌的兴奋-收缩偶联障碍等，将会导致心肌收缩力降低，收缩速度延缓，且受损节段运动异常将会影响心脏的整体运动，导致整体心肌运动幅度降低(图15－1，图 15－2)。

三、正常人组织多普勒超声测定心肌应变及应变率

应用组织多普勒超声应变及应变率技术测定正常人左心室心肌应变及应变率变化。测定 40 例年龄 24～55 岁的正常人，平均(35.48±11.90)岁的心肌应变和应变率，测定组织多普勒超声的局部心肌应变(前壁、前间隔、后间隔、侧壁、后壁)。组织多普勒超声所测正常人参数见表 15－1，正常人左心室出现自基底段到心尖段逐渐递减趋势，其下壁各节段之间无统计学上的显著性差异。后间隔应变最高，同一室壁不同节段显著性差异明显大于不同室壁的同等节段。应变率在不同室壁的同等节段显著性差异存在于中间段和心尖段。在不相邻室壁的同等节段两两比较中，无论收缩期还是舒张期应变率显著性意义均在中间段和心尖段体现。在同一室壁相邻节段两两比较中，显著性差异多存在于基底段和心尖段、中间段和心尖段之间。

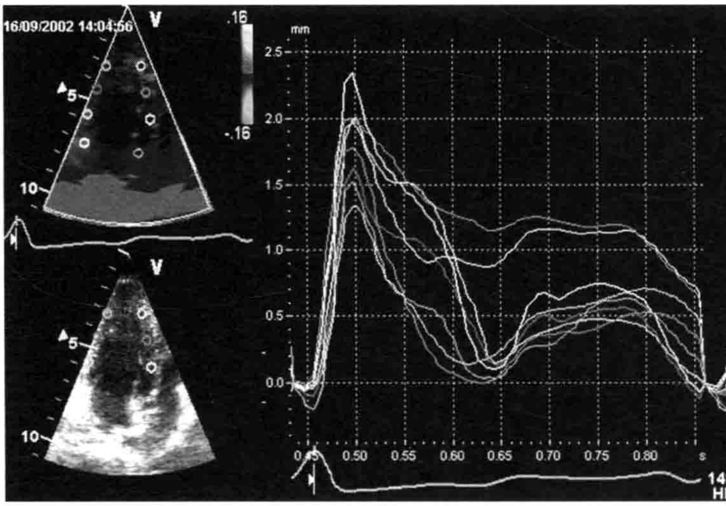


图 15-1 结扎前四腔心肌位移曲线

显示瓣环处位移峰值最大；其余各节段位移峰值呈现由基底向心尖逐渐降低趋势。

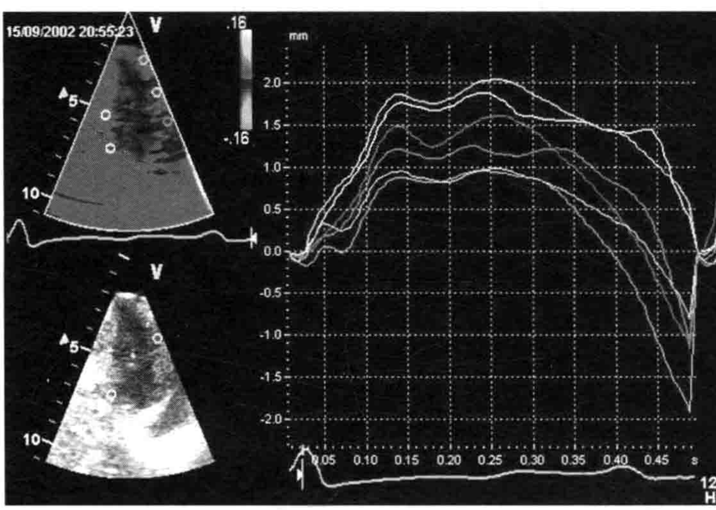


图 15-2 结扎后二腔心肌位移曲线

显示前壁各节段位移峰值显著降低，等容舒张期延长；其余各节段心肌位移峰值虽有降低，但无统计学意义。

但在后壁及下壁的收缩期应变率、舒张早期应变率无显著差异。另外，在部分室壁出现中间段或心尖段应变率高于其他节段水平，Bogaert 等也通过磁共振显像技术对正常人左心室心肌运动对此现象进行研究，解释为心肌运动在长轴方向上从心底至心尖室壁增厚率逐渐增强，室壁张力也依次增强，心尖部射血分数明显高于心底部。加之心脏的整体收缩方向指向位于二尖瓣瓣环水平至心尖长轴的 2/3 处的中点处，由长轴方向伸长和缩短、短轴方向的增厚和变薄以及旋转环形运动共同构成自心尖向心底扭转运动。所以可能出现中间段或心尖段局部心肌的形变更明显，其应

变率高于其他节段水平的情况。

组织多普勒应变及应变率的测量易受噪声干扰、帧频限制和声束角度的影响，致使测量重复性不理想。认为在正常人左心室心肌应变和应变率曲线中，无论在同一室壁不同节段还是在不同室壁同一节段上，可能并未出现规律一致的分布模式。在严格实行方法学控制条件下，应用组织多普勒所测定的正常人应变和应变率曲线，无论在同一室壁不同节段还是在不同室壁同一节段上可能并无规律一致的分布模式。

表 15-1　40 例正常人左心室心肌各节段应变及应变率($\bar{\chi}\pm S$)

室壁	节段	St(%)	SRS(s^{-1})	SRE(s^{-1})	SRA(s^{-1})
后间隔	基底段	−23.06±7.00	−1.79±5.97	2.17±0.84	1.25±0.73
	中间段	−20.24±5.45	−1.87±0.73	1.90±0.65	1.16±0.42
	心尖段	−19.15±6.18	−1.04±0.50	2.38±0.82	0.83±0.40
侧壁	基底段	−19.57±6.16	−1.61±0.46	2.02±0.84	0.84±0.44
	中间段	−17.06±4.88	−1.35±0.47	2.41±0.71	0.96±0.43
	心尖段	−11.56±4.37	−1.15±0.62	1.62±0.69	0.52±0.27
前壁	基底段	−24.17±5.82	−1.90±0.79	2.32±0.78	1.17±0.65
	中间段	−17.85±4.50	−1.32±0.61	2.25±0.60	0.73±0.36
	心尖段	−9.67±4.25	−0.88±0.47	1.32±0.58	0.49±0.35
下壁	基底段	−20.72±6.69	−1.60±0.70	2.06±0.84	1.21±0.59
	中间段	−20.15±4.19	−1.37±0.48	1.91±0.64	1.11±0.31
	心尖段	−17.27±1.20	−1.04±0.48	1.81±0.83	0.64±0.43
前间隔	基底段	−21.40±4.89	−1.48±0.61	2.01±0.76	0.96±0.37
	中间段	−16.04±5.07	−1.23±0.67	1.80±0.80	0.78±0.37
	心尖段	−7.62±3.61	−0.50±0.37	1.15±0.75	0.45±0.31
后壁	基底段	−19.71±4.74	−1.36±0.48	2.03±0.68	1.09±0.53
	中间段	−18.13±5.11	−1.18±0.44	1.76±0.47	0.97±0.41
	心尖段	−13.40±6.37	−1.21±0.68	1.53±0.82	0.63±0.36

四、组织多普勒超声评价高血压左心室局部收缩功能

应用组织多普勒超声探讨应变及应变率技术评价高血压不同构型组左心室局部收缩功能及收缩后收缩现象。应用常规超声计算左心室质量指数(LVMI)和相对室壁厚度(RWT)，根据左心室质量指数和相对室壁厚度将高血压患者 40 例分为左心室正常构型(LVN)20 例和左心室重构型(LVR)20 例各两组。运用定量组织多普勒技术对左心室各室壁各节段心肌进行应变和应变率分析，观察收缩后收缩(PSS)

现象的发生率。观察到组织多普勒超声所测的左心室收缩期峰值应变和应变率在LVN组和LVR组均表现为整体下降趋势，与对照组比较有统计学上的显著性差异（$P<0.05$）。相比较高血压组从正常构型到重构阶段，其左心室壁各个节段的心肌收缩期应变和应变率则表现为明显下降趋势，而代表左心室整体收缩功能的射血分数和左心室短轴缩短率却未表现组间差异。这就说明即使在心脏整体收缩功能正常的情况下，左心室局部心肌的形变能力就已经有所下降，而应变和应变率较EF(射血分数）和FS(左心室短轴缩短率）更能敏感地反映高血压早期心肌收缩功能受损情况。这是因为心肌在长轴方向上的径向运动是维持正常心功能的重要条件，而EF和FS在测量中常受到后负荷的影响。另外，尚有心肌组织的牵拉和心脏整体运动作用，所以并不能像应变和应变率那样提供高血压早期心肌收缩能力的评价依据。应变和应变率反映的是局部心肌的变形能力和变形速度，故更能客观地体现心肌的生物学特性。而且研究发现在LVN组和LVR组应变和应变率均显著低于对照组，并且室壁应变和应变率绝对值降低的幅度反映了相应室壁不同节段的肥厚程度，说明高血压不同构型组收缩功能有不同程度的损害，LVN组和LVR组局部收缩功能的下降体现了肥厚心肌因心肌耗氧量的增加，引起细胞膜发生缺陷，心肌细胞内Ca^{2+}超负荷，钙泵活力降低，最终导致心肌收缩变形能力下降的结果。另外，Poulsen等还从分子生物学角度进一步指出血清学心肌纤维标记物和左心室长轴方向上的收缩功能受损相关，通过放射免疫法测定血浆中原胶原氨基端原肽-3(plasma amino-terminal propeptide of procollagen type Ⅲ，PIIINP)，发现其在左心室收缩功能正常情况下与局部心肌应变率存在显著负相关。高血压的心肌纤维化是成纤维细胞合成Ⅰ型和Ⅲ型胶原增多而导致胞外胶原减少的结果，心肌胶原纤维在心肌相邻节段的收缩中起到连接作用，在高血压患者中PIIINP升高而局部心肌应变率下降，提示因其心肌胶原纤维在质量和数量上的改变产生局部心肌的变性最终导致心肌的功能异常。加之室壁肥厚的心肌细胞因氧供相对减少，冠状动脉血管重构，冠状动脉储备量下降，进一步导致心肌僵硬度增加，致使心肌形变能力减慢，心室充盈能力减退，顺应性下降，使得心室整体舒张功能受损早于整体收缩功能受损。

五、组织多普勒超声评价高血压左心室的收缩后收缩

收缩后收缩(PSS)即长轴方向上主动脉瓣关闭后出现缩短现象，在SR显像上表现为等容舒张期SR曲线呈负向改变。Voigt等认为在正常人、缺血心肌、瘢痕心肌均可出现收缩后收缩现象，并推测因正常人心肌局部节段在等容舒张早期的延长机械运动，致使相邻节段的拉紧而后放松复位，导致了局部心肌的一种相对矛盾运动，所以在正常人也可观察到生理性PSS的存在。收缩后收缩的出现起到了在等容舒张期保持心肌再塑性中心肌同步和相互平衡的作用，但病理性PSS常和SR的降低并存出现。而且收缩后收缩的发生明显晚于主动脉瓣关闭之后，其相邻心肌节段并未同时出现增强收缩。由此可见，在缺血心肌中收缩后收缩更强调的是病变心肌运动的不协调性，相应心肌节段延长收缩延迟舒张的体现。

研究发现，在高血压正常构型组有38%的节段出现收缩后收缩，而在高血压重

构组则有高达55%的节段出现，且肥厚室壁节段心肌常发生收缩期峰值收缩速度的延迟，收缩期达峰时间后移及等容舒张期的延长，也较易伴随出现收缩后收缩现象。这是因为高血压心肌肥厚患者心肌细胞增大、间质细胞增生，心肌耗氧量增加，心肌相对缺血，能量供应障碍，缺血节段的心肌纤维主动拉伸的舒张能力大幅降低或丧失，心肌僵硬度增加，受累节段与正常节段间的舒张不协调，心肌运动效率减低，受邻近非缺血心肌舒张时的挤压而被动的反常收缩，说明在肥厚的心肌节段已经出现供血不足。另外，Carlhall 等研究还发现高血压心肌肥厚患者常伴随一定程度的心室间传导不同步现象，由此推测在等容舒张期出现的收缩后收缩是心电机械运动和心室重塑两者之间失衡的结果，体现了心电传导偶联的不协同性。所以对于高血压患者，收缩后收缩的出现可能是心肌主动和被动收缩的相互作用。虽然研究发现在高血压 LVN 组和 LVR 组均有收缩后收缩的出现，但两组间收缩后收缩在等容舒张期间的发生时间、形态尚未发现明显差别规律。病理性收缩后收缩在高血压患者出现率较高，提示其局部缺血心肌节段存在心肌运动的不协调；而对照组收缩后收缩的出现为正常心肌在生理状态下同步与相互平衡的结果。

六、组织多普勒应变曲线评价心肌梗死患者的舒张期左心室局部心肌功能

应用组织多普勒定量组织速度成像的应变积分曲线描记技术，能测定出心肌梗死患者左心室舒张各期心肌的应变，以探讨组织多普勒应变曲线在评价局域左心室舒张功能中的价值。我们对前壁心肌梗死患者，观察左心室的组织多普勒图像。应用左心室各节段心肌长轴方向的同步应变积分曲线，测量舒张各期的时间、应变积分值及变化幅度。结果见心肌梗死患者应变积分曲线变化紊乱；在心肌缺血区节段内，等容舒张期多可记录到平缓或向下的波段，提示由于局部心肌主动舒张能力异常和不协调，几何构型异常，不仅使缺血节段其本身舒张功能严重受损，而且使整体心肌主动舒张力的正常协同遭受破坏，等容舒张期局部室壁应变积分异常可能是评价局部心肌缺血时或梗死后心肌舒张功能异常的敏感指标。

在快速充盈期，正常时，随着等容舒张期心肌的主动舒张伸长和左心室内压力的骤然降低，这一期心肌梗死患者缺血节段应变积分负值较正常为大，舒张期应变程度较小。其原因可能在于快速充盈早期心肌主动伸长力和快速充盈晚期血液进入心室对室壁作用的降低，心肌梗死患者这些能力受损，应变程度降低，应变积分变化幅度减小。在缓慢充盈期，心肌梗死组应变积分负值逐渐减小即舒张期应变程度较大，说明朝向心底的应变代偿性增强，属心肌在缺血状态下的继发性改变。

心肌的舒张性是指心肌收缩后其张力下降和心肌纤维伸长的能力，即心肌纤维恢复到舒张末期长度的能力，主要包括主动舒张和被动舒张期。心肌舒张迟缓、舒张程度降低，舒张不同步等都是心肌舒张性受损的表现。研究已证实，在舒张早期尤其在等容舒张期，心肌依赖于耗能而作主动伸长。从代谢角度推测，只要能量生成障碍，即可导致舒张受损，其出现早于收缩功能受损。所以，心肌缺血必然引起舒张早期局部心肌舒张功能异常。心肌组织多普勒成像技术的出现，为研究局部心肌

舒张功能提供了可能，并且初见其重要价值。心肌组织速度成像进一步提高了对室壁运动的检查能力。通过速度曲线评价左心室局域舒张功能已见报道，但由于声束夹角等因素的限制，速度等指标尚有其应用的局限性。

（刘 超 王金锐 刘志跃）

参考文献

1 Waggoner Alan D, Michelle Biering S, Missouri St Louis. A useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogra*,2001,12(4):1143～1152

2 Rushmer R F, Crystal D K, Wagner C. The functional anatomy of ventricular contraction. *Circ Res*,1952,1:162～170

3 Carcia M J, Rodriguez L, Ares M, et al. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by Doppler tissue imaging. *J Am Cardiol*,1996,27(1):108～114

4 Alam M, Wardell J, Andersson E, et al. Effect of first myocardial infarction on left ven-tricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined pulsed wave Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2000,13:343～352

5 Palmes P P, Masuyama T, Yamamoto K, et al. Myocardial longitudinal motion by tissue velocity imaging in the evaluation of patients with myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*,2000,13:818～826

6 Pellerin D, Sharam R, Elliot P, et al. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function. *Heart*,2003,3:9～17

7 Poulsen S H, Andersen N H, Heickendorff L, et al. Relation between plasma amino-terminal propeptide of procollagen type and left ventricular longitudinal strain in essential hypertension. *Heart*,2005,91:924～929

8 Voigt J U, Lindenmeier G, Exner B, et al. Incidence and characteristics of segmental postsystolic longitudinal shortening in normal, acutely ischemic, and scarred myocardium. *J Am Soc Echocardiogr*,2003,16:415～423

9 Galderisi M, Cicala S, Sangiorgi G, et al. Tissue Doppler derived postsystolic motion in a patient with left bundle branch block: a sign of myocardial wall asynchrony. *Echocardiography*,2002,19:79～81

10 Carljohan Carlhall, Bengt Wranne, Renaldas Jurkevicius. Is left ventricular postsystolic long-axis shortening a marker for severity of hypertensive heart disease?

Am J Cardiol,2003,91:1490～1493

11　王金锐,杨颖,杨敬英,等. 定量组织多普勒成像对心肌梗死左室局域舒张功能的分析. 中国医学影像技术,2001,17(1):44～46

12　王金锐,杨颖,杨敬英,等. 心肌应变率成像对心肌梗死病人左室局域舒张功能研究. 中国医学影像技术,2001,17(9):830～833

13　陈明,刘怡,丁云川,等. 曲线 M 型超声技术测定心肌速率阶差的应用研究. 临床超声医学杂志,2006,8(6):327～330

14　Koffas H, Dukes-McEwan J, Corocan B M, et al. Peak mean myocardial velocities and velocity gradients measured by color M-mode tissue Doppler imaging in healthy cats. *J Vet Intern Med*,2003,17(4):510～524

15　Mazhari R, Omens J H, Waldman L K, et al. Regional myocardial perfusion and mechanics: a modle-based method of analysis. *Ann Biomed Eng*,1998,26(5):743～755

16　Marsch S C, Dalmas S, Philbin D M, et al. Post-ischemicdiastolic dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth*,1994,8(6):611～617

17　Omens J H, Farr D D, McCulloch A D, et al. Comparison of two techniques for measuring two-dimensional strain in rat left ventricles. *Am J Physical*,1996,271(3):H1256～H1261

第十六章
斑点追踪技术

第一节　斑点追踪技术的基础

一、二维斑点追踪技术的基本原理

斑点(speckles)也称为散斑,它是人体组织内部大量随机分布的、直径远小于超声波长的散射粒子;它们对超声波的散射和彼此之间的相互干涉产生的背向回波信号加总起来对接收探头的一种呈现,使得接收到该取样体积的信号的振幅不定,信号呈无规则起伏;以此反映到超声图像中形成无数无规则分布的光暗不定的斑纹,也叫超声图像的散斑(speckle)。该斑点不是心肌细胞本身,而是经过超声散射和相干反射和折射所形成的物理影像(shadows of myocardium),它也被称为"标志点(markers)、图形(patterns)、特征(features)、指印(fingerprints)"等,一般称为超声图像的散斑模式(speckle pattern)。心脏超声显示的心肌图像是由各个像素集合组成的,这些亮斑大小 20～40 个像素,目前将该技术命名为"斑点追踪成像"(speckle tracking imaging)。

因人体内不同组织、器官间散射体分布的不一致,导致不同组分有分布与其相对应的斑点,而同一组分内的斑点又因散射体数目与位置的不同以及与入射声束之间夹角的不同使得斑点即便在同一组分内也不相同,因此斑点具有唯一性。心肌一直被认为是一种刚性体,即心肌是不可压缩的,这也就决定了散射体之间位置保持不变,从而使得斑点与斑点之间的相对位置保持不变,此为斑点的稳定性。

临床常用的二维斑点追踪成像(two-dimensional speckle tracking imaging, 2D-STI)采用灰阶超声技术追踪心肌内回声斑点的运动,由于这些声学斑点稳定地分布于心肌内,与组织同步运动,并且在相邻帧形态没有发生很明显的改变,因此可以根据这些斑点的运动轨迹定量显示心肌组织的运动速度、应变及应变率,连续逐帧追踪每个斑点并计算其运动轨迹。用以记录心肌组织的实时运动与变形,记录心脏收缩运动与扭转运动,描绘局部心肌的运动曲线,了解局部心肌的功能(图 16－1)。

斑点追踪的可能建立在斑点的唯一性和稳定性假设之上,斑点的唯一性即随机

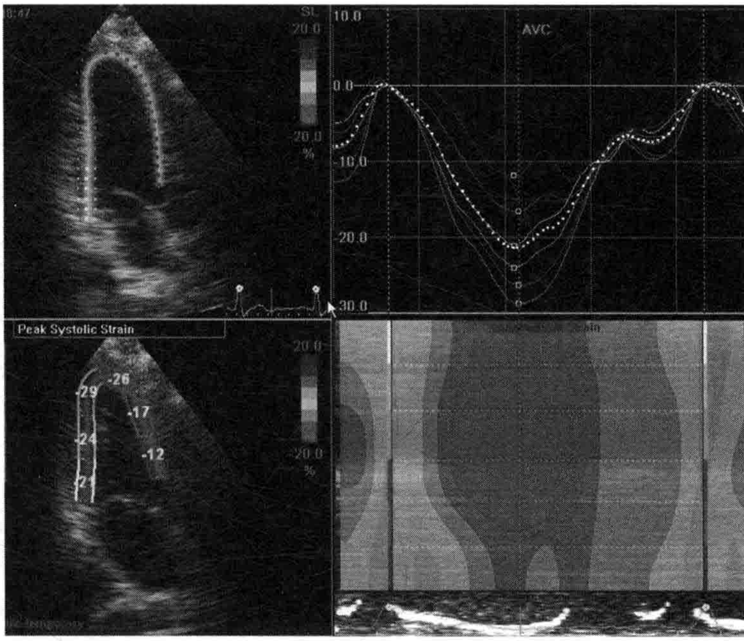


图 16-1　二维斑点追踪技术测量正常人左心室心肌的纵向应变曲线

左心室收缩期应变逐渐增大至主动脉瓣关闭(AVC)。图中 AVC 为主动脉瓣关闭的时点达到最大值；舒张期左心室应变逐渐减小。

分布的散射粒子决定由其产生的斑点也是随机的，故人体内不同组织间的斑点也是不同的，具有独一无二的特性；而斑点的稳定性即当组织运动时，散射体之间的相对位置保持不变，以此产生的斑点亦保持彼此之间位置的相对不变，表现为斑点在超声心动图上的移动。斑点的成因可视同于在一取样容积内诸多散射子散射超声声束信号所产生干涉，从而形成随机分布的强弱不等的回声效果；斑点追踪的核心思想为区块匹配，即在相邻两帧之间寻找与上一帧形状相同、斑点最为匹配的区块，计算两者之间的相对位移。块匹配算法中图像的空间速度分辨率由块的大小决定，搜索区域的大小则决定了块位移的大小范围，通常使用菱形搜索法。

斑点追踪技术能完整地评价心脏局部及整体的收缩及舒张功能；使用简便、快速、噪声低、重复性高，具有无需标定瓣膜开放及关闭时间、不受成像切面限制等优点，较组织多普勒超声具有更大的优越性。许多动物模型研究以及临床研究均证实其评价心脏功能的可靠性，其测定的心肌应变率等指标与声纳微测量法、MRI 等测量值具有良好的相关性。目前大多数文献认为，斑点追踪技术能克服心脏的整体运动和邻近心肌节段的被动牵拉作用对局部心肌运动速率以及应变的影响，不受室壁运动方向和声束方向之间角度关系的影响，无角度的依赖性，能清晰地反映心肌的收缩与舒张功能，因而被公认为能在真正意义上反映局部心肌功能。

（曲俊朴　黄国倩）

二、心肌解剖结构与运动关系的超声评价

根据经典力学理论，力的性质决定了心肌的运动状态，心脏结构又决定了力的性质，对于任何惯性参考系，均应符合牛顿定律，心脏的运动也不例外。对于描述心脏运动的参数包括旋转、旋转率、速度、加速度、时间、应变、应变率等也能适用。尽管在生理学上心脏常被看作是简单的活塞泵，心泵血功能不仅依赖于心肌有序的收缩和舒张过程，还决定于心脏的特有构型和各部心肌舒缩活动的协调一致性。心脏收缩时产生扭转运动也是心脏生理和功能整体中的组成部分。研究发现心肌的解剖结构对心脏功能和运动起决定性作用。

（一）心室肌带学说

心肌纤维呈螺旋状排列，大致可分为内纵、中环和外斜三层。心内膜与心外膜面的心肌成螺旋状排列，在两者之间是大致呈水平排列的心肌，这种心肌纤维排列方式使心脏收缩时产生扭转。Torrent-Guasp 认为心室肌纤维的空间结构可以用一条肌肉带即心室肌带。Torrent Guasp 提出的心室肌带理论认为心脏可视为由一根肌纤维束螺旋缠绕而成，包含基底环（basal loop，BL）与心尖环（apical loop，AL），两者走向相反，心内膜与心外膜肌纤维走向相反。左心室心肌运动呈现为复杂的空间三维运动。基底环起于肺动脉，心尖环止于主动脉。基底环包绕右心室和左心室，在心室肌带螺旋褶处改变方向，倾斜的肌纤维在心室处形成一个心室螺旋，形成心尖螺旋的降段（DS）和升段（AS）。在心动周期中，基底环的变窄，降段的缩短，升段的延长，心脏的变宽，均参与了心室的射血和充盈。

心肌运动特点表现为：跳动的心脏包括两个纵向运动，即缩短和延长运动，以及缩窄和增宽两个横向运动，运动特点可通过超声心动图以及心表的 MRI 显像所观察。其运动特点按如下顺序进行：①基底环收缩所致的缩窄运动，表现为基底横径的减少；②降段的收缩以及紧随的升段的收缩所致的缩短运动，表现为心脏长轴长度的缩短；③在降段收缩停止后发生的升段的收缩出现心脏长轴长度的变长，此即为心脏的延长运动；④在心室快速充盈以及舒张期心室缓慢的伸展过程中发生的心室壁的展开，基底横径的增加。这种收缩顺序的发生需要收缩波沿着心肌带的四个阶段连续地发生。发生的顺序为基底段的收缩变窄，心尖环降段和升段的变短，然后是升段的延长，最后是整个心室的增宽。整个心脏机械活动的顺序为基底环（由右心室至左心室）—心尖环（从降段到升段）或者说从右到左，从降段到升段。

心肌运动可分为：

纵向运动（长轴方向 longitudinal）：收缩期二尖瓣环向心尖方向运动，心肌纤维缩短；

径向运动（短轴方向 radial）：收缩期左心室向心运动，左心室壁增厚；

环向运动（圆周方向 circumferential）：收缩期左心室圆周环形缩短。

（二）心脏的旋转

旋转（rotation）表现为左心室心底部和心尖部在收缩期呈反方向的旋转，形成“拧毛巾”样运动。左心室扭转受多因素影响，包括心内、外膜下肌纤维的走行夹角、

心肌的收缩力和心室几何形态。心内膜下心肌纤维和心外膜下心肌纤维呈反向螺旋走行，且心室扭转方向和大小取决于跨壁应变梯度和心外膜下心肌纤维相对于心内膜下心肌纤维的运动优势。正是由于心肌带造成的螺旋样解剖结构，心肌收缩时，心脏的轴向运动的收缩力来自于心内、外膜下心肌收缩力大小的和，而心脏扭转运动方向和扭转角度的大小是由两者力矩大小的差决定的（图 16－2）。

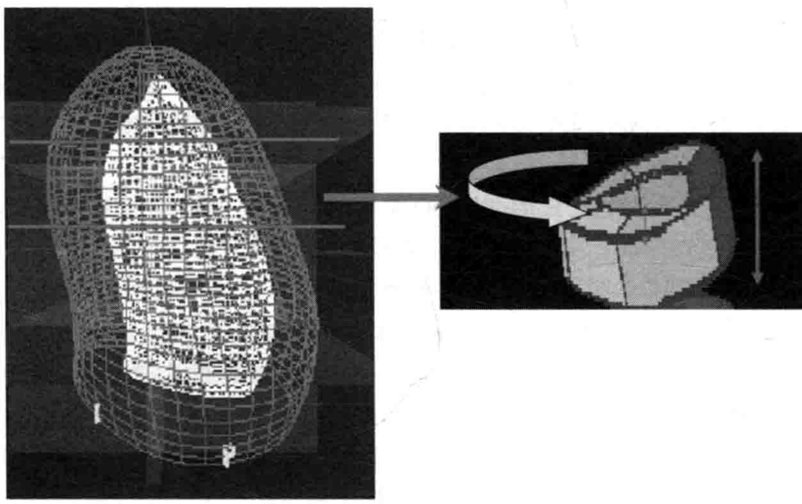


图 16－2 图示左心室的环向运动，左心室收缩期呈圆周方向的环形缩短

心脏的舒张期，传统的观点认为，心室的收缩使左心室内压力升高、室壁增厚、主动脉瓣开放，产生射血，但是这种心脏力学机制不能解释当二尖瓣开放时心房内血流的充盈。左心室腔快速充盈仅约 0.15s，相当于二尖瓣开放间期的前 1/5 时相，此时的充盈量约占整个舒张期血流量的 50%。左心室和左心房之间的压力差大约为 5mmHg，快速充盈期间的血流量不能由压差形成的舒张期被动血流量来解释。因此在二尖瓣开放后就需要心肌收缩以改变心腔结构来满足舒张期血流充盈对抽吸力的需要，且必须发生在等容舒张期，因为此时心室腔内血量并未发生改变。另外，就是升段心肌带收缩停止后发生在舒张间期的基底环被动增宽运动。

收缩期心室腔变窄、缩短、延长。心室腔的变窄，在心脏完成舒张充盈后，一个新的心动周期开始。包绕心尖环的基底环左心室段和右心室段相继发生收缩，使心室腔变窄，其结果为包绕心尖环的室壁肌僵硬。由于基底环僵硬的外壳中肌纤维方向是横向的，因此收缩活动使左心室腔径轻度减少，并且在心尖发生扭转前，使基底环在顺时针方向上轻度翘起。等容舒张期由基底环收缩所触发，基底环水平走向纤维所形成的拱托样结构可避免心尖环倾斜走向的纤维在相继收缩时发生铺展。心室腔缩短时，基底环由左右两部分组成，包绕心尖环，心尖环的降段和升段互成直角。基底环最先开始收缩，紧随其后的就是心尖环的降段，其自发地产生两个相反的旋转，即基底的逆时针旋转和心尖的顺时针旋转，这种扭转使心室腔缩短。当心尖环的降段相继地发生收缩扭转时，降段的斜面缩短，心室长轴纵向化，同时心室肌

自发地增厚，压迫心室内容物。心尖环的肌群在心尖部形成一个涡旋，升段随之发生与降段反方向的扭转。

心室旋是通过心室肌带的褶与心尖环相连的基底环，这是心尖环的降段发生收缩和扭转的主要力量。在心尖环的降段发生收缩时，心尖部总体表现为逆时针旋转。即使心尖本身旋转的方向呈顺时针，但因其旋转的轴面较窄，且降段靠近基底环的部分与基底环形成的连接处形成较宽的轴面是控制心尖旋转方向的主要动力。因此，在降段心肌收缩时，降段所产生的逆时针旋转抵消了心尖的顺时针旋转，心尖表现出逆时针的旋转。在升段心肌收缩后期，当升段从心尖向基底部顺序发生顺时针扭转运动时，由于解旋的发生，心尖呈逆时针旋转，此时心尖的旋转不受降段旋转的影响。

心室舒张时，呈现心室延长运动，在心尖环的降段发生收缩后不久，升段立即发生收缩，且在降段收缩停止后仍然继续，故降段心肌壁虽然仍有一定硬度，但较升段心肌壁的硬度仍然要差。这种心肌壁在硬度上的差异和收缩时相的不同，使肌束在发生扭转后形成显著的“S”形。即使收缩运动已停止的降段，但由于其心肌壁存在硬度，仍可为升段的收缩提供支撑点。心尖环升段进展性的主动收缩，使升段的倾斜度向垂直方向变化。在降段的主动收缩停止后，等容舒张或心室延长开始发生。由于降段主动收缩的停止，与升段作相反方向的扭转运动也减少。扭转和解旋机制包括扭转产生心肌缩短，而解旋则与心脏的延长相关，应用这种机械规律可以解释心室腔容积为何在射血和充盈时突然而有力的减少和增加。

总之，心脏的收缩与舒张功能依赖于心肌纤维的排列方式及运动方向。其中降段与升段心肌对心脏扭转起了很大作用。由于降段在垂直方向占优势，故使心底部向心尖部运动、心室长轴方向缩短，而降段纤维轻微的斜度又使心底部逆时针旋转。这一旋转暗示了心室存在扭转运动，同时心底部周径缩小，上述降段心肌的作用最终使心脏将血射向主动脉。升段心肌收缩使心底部向上运动，心室长轴方向延长而产生抽吸的力量、心底部顺时针旋转、心室直径扩大。这就可以解释为什么两者各自收缩会产生相反的作用。这种力量利用收缩机制为心室舒张期充盈做好准备。

（李朝军）

第二节　斑点追踪技术评价正常心肌运动

二维斑点追踪技术所测正常人心尖三个观中纵向应变值由基底部到心尖部逐步递增，但差异无统计学意义；而组织多普勒所测的心肌应变值在心尖部最小，与基底部和中部节段间差异有统计学意义。斑点成像及组织多普勒技术所测得基底部、中间部应变值差异无统计学意义，而心尖部差异有统计学意义。二维斑点成像所测

心尖及短轴观应变的重复性很高，而组织多普勒技术重复性很低。

短轴方向上，正常心肌收缩期呈向心运动，运动速度曲线的收缩期波形为正相，舒张期为两个负相波，分别代表舒张早期和舒张晚期离心运动。由于收缩期左心室壁增厚，因此径向心肌应变及应变率均为正值。舒张期应变率为两个负相波形，分别代表舒张早期和舒张晚期心肌变薄。径向应变在左心室短轴不同水平差异有统计学意义，乳头肌水平径向应变最大，心尖部最小。同一水平不同节段最大收缩期径向应变比较差异无统计学意义，表明同一水平不同部位径向应变差异无统计学意义，收缩期最大径向应变在同一水平不同节段分布比较一致。在圆周方向上，收缩期心肌环缩，周长变短，因此应变及应变率为负值，舒张期圆周延长，因此应变率为两个正相波形。最大收缩期的圆周应变值在各心肌节段间分布不一致，除前间隔外，其余节段环向应变在各平面间均有差异，以心尖平面最大，二尖瓣环平面最小；各个水平室间隔收缩期最大圆周应变相对大一些，而左心室游离壁（前壁、侧壁、后壁、下壁）的圆周应变相对小一些，在心尖平面和乳头肌平面以后壁最低，二尖瓣环平面以侧壁最低。这种平面间及平面内不同节段间收缩期峰值应变的差异可能与左心室心肌纤维的螺旋状排列有关，并可能是导致旋转运动的力学基础。心外膜径向运动速度、位移、圆周应变率、应变、心肌扭转角度均较心内膜明显降低。

Akagawa 等研究认为左心室心肌心底水平与心尖水平相对旋转，同时心内膜下心肌与心外膜下心肌存在相对旋转。心尖水平，心内膜下心肌旋转角度大于心外膜下心肌旋转角度；心底水平，两者旋转角度无明显差异。作者研究显示正常人左心室扭转主要表现为心底部顺时针旋转和心尖部逆时针旋转。相对心底部，心脏整体表现收缩期逆时针旋转，舒张期逐渐恢复到基础水平，此结果与以往研究结果一致。

（黄国倩　李朝军）

第三节　二维斑点追踪技术研究急性心肌梗死犬的心肌应变

心肌缺血时的心肌运动异常是缺血导致心肌伸缩力异常的结果，精确量化心肌功能对于冠心病具有重要意义，超声心动图检出的节段性心室壁运动异常是心肌缺血的特征性表现。在多数冠心病患者，虽已出现严重冠状动脉狭窄，常规超声心动图检查难以检出明显的室壁运动异常。二维斑点追踪所测的应变表明纵向上心肌的收缩运动占整个心室收缩的 70%，纵向心肌的运动在维持心脏功能中所起的作用亦越来越被重视。作者曾用二维斑点跟踪技术分析 11 例急性心肌梗死犬的左心室心肌收缩期径向、环向及纵向心肌应变。研究结果显示，梗死节段即乳头肌水平前壁、前间壁及心尖部前壁、前间壁和心尖部后间隔径向应变、周向应变及纵向应变均

较梗死前明显降低($P<0.05$)。心肌灌流减少导致的心肌缺血,直接影响收缩期局部心肌收缩功能,说明二维斑点成像所测应变可准确评价心肌梗死后受累节段心肌的收缩功能。可见二维斑点跟踪技术在长轴、圆周及径向方向上的定量分析,均可检出缺血心肌。功能正常的心脏收缩期心肌纤维缩短、室壁增厚;舒张期心肌纤维延长,室壁变薄。因此在短轴方向上,收缩期应变为正值,舒张期为负值;长轴方向则相反。研究表明,健康人中不论是收缩期还是舒张期,应变在整个心室的分布和传播是协调有序的,心肌应变在整个心室的分布有其特点。心肌径向应变高于纵向应变,右心室纵向应变高于左心室。对于室间隔及左心室各壁的纵向应变在基底段、中段和心尖部的分布特点,目前不同学者间存在争议。有人认为左心室各壁不同水平的心肌应变大小均衡,并不像心肌速度那样从瓣环水平向心尖逐渐递减。

在基础状态下,左心室短轴基底部、中间部及心尖部不同节段心肌的径向应变及圆周应变大小均衡,差异无统计学意义,相同水平同一节段心肌的径向应变均明显高于纵向($P<0.05$)。文献显示,心脏长轴和短轴的形变呈负相关,左心室纵向心肌应变在心尖部大于基底部,有利于将血液推向主动脉瓣口,而径向应变可反映心肌增厚与心室容量的变化情况。实验还发现,心尖位左心室长轴左心室心肌纵向应变基底段、中间段、心尖段依次递增,即基底段最小,心尖段最大。作者认为从血流动力学方面更易解释,心尖与基底的相对扭转和运动中,心尖部应变大于基底应变则更有利于将血流推向主动脉瓣口,从而达到射血的目的。

早期识别急性心肌缺血对其治疗和预后具有重要价值。根据冠状动脉的供血特点:走行于心脏表面的冠状动脉主干常分出细小分支,这些细小分支垂直于心脏表面的方向穿入心肌,并在心内膜下层分支成网。当冠状动脉血流减少时,心内膜下心肌将首先受累,而心内膜下心肌纤维又以纵向排列为主,因而多数学者侧重研究心内膜下心肌纵向应变。但心肌是一个复杂的结构,心肌纤维的走形分层不是绝对一致的,存在各向异性。心肌间由密集的胶原纤维形成网格状分布将心肌圈成一个密不可分的整体。缺血心肌血流的跨壁和局部梯度发生变化,可导致更为复杂的三维方向上心肌功能的改变。

心肌发生缺血或梗死时,该处心肌局部变薄,引起局部收缩功能减低,心肌各个方向上的运动和形变明显发生减低,甚至反转。急性缺血状态下,局部和整体心肌的运动和变形能力明显减低,导致左心室整体收缩功能降低,Firstenberg 等证实左冠状动脉前降支闭塞 30s,应变与射血分数均明显降低。Kukulski 等报道,冠心病患者的危险心肌节段无论表现为正常运动、运动减弱还是无运动,都将导致该节段的应变参数包括收缩期 SR 峰值和应变峰值均明显降低。杨颖等的研究显示,二维应变测量梗死心肌节段的长轴及径向应变、应变率和速度均显著低于正常节段。

(刘志跃)

第四节　二维斑点追踪技术评价急性心肌梗死

斑点成像能定量测量左心室纵向、径向及环向应变和应变率，可更加敏感而准确地识别有无心肌缺血及心肌梗死存在，客观反映出心肌缺血时心肌局部收缩功能，评价再灌注治疗的疗效，同时也能很好地预测左心室整体收缩功能的改善及左心室重构。

研究显示，梗死节段的纵向应变、径向应变及环向应变较正常节段均明显减低(图 16－3)，而远离梗死区的心肌节段运动指标正常；急性心肌梗死患者左心室各节段的纵向应变峰值二维整体应变、整体应变率与左心室 EF 及室壁运动计分指数相关良好。表明二维斑点成像能定量测定左心室局部和整体心肌的收缩形变，评价局部和整体心肌组织的收缩功能，且与反映左心室重构的指标间相关良好。

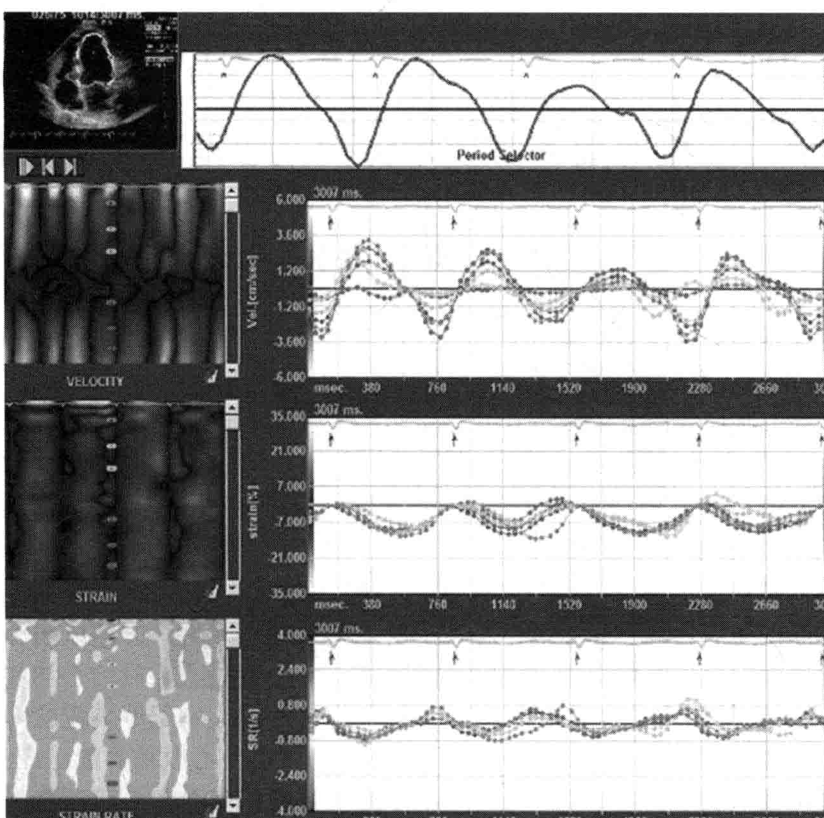


图 16－3　陈旧性心肌梗死节段速度向量技术所测的纵向应变、径向应变及环向应变较正常节段均明显减低

在陈旧性心肌梗死患者中，二维斑点成像测得的纵向收缩峰值应变与 MRI 测得的心肌梗死区域质量相关（r＝0.84），能区分非梗死节段、透壁梗死节段以及心内膜下梗死节段。与 MRI 相比，收缩峰值应变为－15％在整体水平上识别心肌梗死的敏感度及特异度分别为 83％及 93％；在灌流区水平上为 76％及 95％；在节段性水平收缩峰值应变为－13％识别透壁心肌梗死的敏感度为 80％，特异性为 83％。Jurcut 等人对 32 名首次行血管造影 36h 内的患者行超声心动图和延迟增强 MRI 检查，发现心肌梗死区域的长轴收缩期应变、应变率均显著降低；与 MRI 结果对比，心肌收缩期峰值应变低于 6.5％对于心肌梗死的预测值为 94％，对检测透壁性心肌梗死的敏感度和特异度分别为 83.2％及 80.1％。有报道应用二维斑点追踪在 PCI 术前及术后 5d 测量左心室短轴各观的径向及环向应变，并结合经皮冠状动脉介入治疗（PCI）前后的心肌超声造影结果定量分析心肌灌流情况，结果显示灌流改善节段的径向及环向应变均显著改善，灌流未改善节段，上述指标无变化。Park 等运用二维斑点追踪评价急性心肌梗死再灌流治疗后的前降支供应区各节段的峰值收缩速度及纵向应变，结果为再灌流治疗后即刻的左心室纵向应变能很好地预测左心室的重构。

第五节　二维斑点追踪技术评价左心室收缩功能异常

Cho 等对 201 例急性心力衰竭入院的患者运用二维斑点追踪测定左心室整体纵向应变及圆周应变，并进行了平均 39 个月的随访。结果显示，左心室整体环向应变可以独立地预测心源性不良事件，优于 EF。曹铁生等运用速度向量技术测量高血压病患者的应变率，发现无论长轴方向还是短轴方向均小于对照组。Hare 等人在 85 名高血压性心脏病的患者中发现存在心室重构的患者左心室基底段室间隔的收缩期应变、应变率降低。Burri 等人应用速度向量技术分析了 5 名心尖球囊样综合征患者的受累节段与非受累节段，发现受累节段收缩期速度、应变、应变率均于随访时恢复，而未受累节段则没有显著改变。

还有文献报道运用二维斑点追踪分析了 EF 值正常的单纯糖尿病及糖尿病并左心室肥厚的患者，结果显示，两组糖尿病患者左心室 EF 正常的糖尿病患者左心室各节段收缩期纵向峰值应变以及左心室基底段、中间段、心尖段的平均收缩期峰值应变、左心室整体应变均明显低于正常；糖尿病合并左心室肥厚者应变降低更加显著。由此说明，在 EF 值正常的情况下，糖尿病患者的左心收缩功能已经有减退，而二维斑点成像测定的左心室长轴应变是早期发现糖尿病患者心肌功能减退的敏感指标。

第六节　二维斑点追踪技术估测左心室扭转及解旋运动

由 Harvey 于 1628 年首先发现，与心肌纤维的走行密切相关，心室由单块肌纤维带扭转和包绕形成双螺旋结构直接导致了心脏扭转。自心尖向心底观察，正常心肌二尖瓣水平与心尖水平呈相反方向，二尖瓣水平顺时针旋转（负值）；心尖部逆时针旋转（正值），且旋转角度大于二尖瓣环水平（图 16－4）。扭转定义为心尖部相对于基底部的旋转，即心尖部和基底部的旋转角度绝对值之和。解旋主要发生在等容舒张期，其迅速的弹性回缩释放了扭转时储存的弹性势能，使舒张期心室内的压力梯度和心房心室间的压力梯度增加，造成抽吸作用，从而引起左心室早期充盈。故扭转和解旋在左心室射血和充盈过程中起着重要作用，理论上可以用来评价其收缩和舒张功能，是一个相对独立的心功能指数，与射血容量呈线性相关。Notomi 等报道用二维斑点成像技术评价 15 个患者的左心室扭转，结果与 MRI 具有良好相关性（r＝0.93）；Helle-Valle 等的动物实验研究也显示二维斑点追踪可准确测定各种生理及病理状态下的左心室的扭转角度和达峰时间，与声纳微测量法、MRI 的结果具有良好相关性，有望成为快速、准确、无创评价左心室扭转和解旋的临床工具。

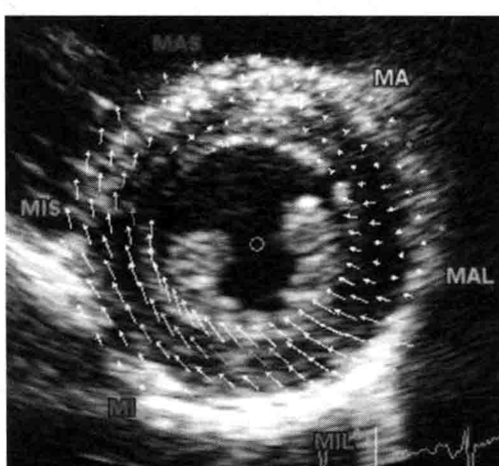


图 16－4　二维斑点追踪技术显示左心室的扭转运动

文献报道左心室扭转的正常值和正常人的左心室扭转方式并不一致，尚缺乏大规模的研究。Helle-Valle 等测得的正常人旋转角度为心尖部 10.9°±3.3°，心底部 4.6°±1.3°；阎国辉等报道速度向量测定正常人心底部旋转角度为 3.56°±1.46°，心尖部为 2.55°±2.07°，左心室扭转角度为 6.10°±2.93°，男女之间无显著差异。此

外，左心室扭转方向存在4种类型：心底+，心尖+：34%；心底-，心尖-：13%；心底+，心尖-：25%；心底-，心尖+：28%。Takeuchi的研究显示，左心室扭转角度随年龄增长而增加，老年组的收缩期左心室扭转峰值(10.8°±4.9°)明显大于青年组(6.7°±2.9°)和中年组(8.0°±3.0°)；舒张早期解旋角度在老年组明显降低并延迟，解旋率在中年组每毫秒为(0.40%±0.2%)，老年组为(0.41%±0.19%)，也明显低于青年组(0.64%±0.42%)，该结果与此前MRI的研究结果具有很好的相关性。可能的解释为，年龄增大时心内膜下心肌纤维化或心肌重构导致肌纤维的运动减弱，相对增强了心外膜下肌纤维的运动，故左心室整体扭转角度也相应增加。研究发现，左心室收缩功能不全且左心室EF减低的患者，左心室的扭转、扭转率、解旋率都是减退的，但是在左心室舒张功能不全而左心室EF正常患者中并未减退。解旋率取决于左心室扭转与左心室收缩末容积。

文献报道扩张型心肌病患者峰值旋转角度、旋转率与左心室扭转均较正常人明显减低，左心室扭转与左心室舒张期末容积、左心室收缩期末容积呈负相关，与左心室EF呈正相关。Akagawa也发现正常人心尖旋转角度心内膜大于心外膜(7.3°±2.5°：5.2°±1.5°)，但扩张型心肌病患者心内膜与心外膜间心尖旋转角度的差异消失；不论是心内膜还是心外膜，扩张型心肌病的左心室扭转角度均较正常显著降低。上述结果说明扩张型心肌病左心室扭转的形态及幅度都严重受损，从而引起收缩功能减退。

心肌梗死后的左心室旋转运动变化目前尚无一致的结果，研究也未能进一步证明左心室扭转对心肌缺血及梗死的预测价值。PCI后灌流改善的节段虽然径向应变及环向应变均显著改善，但左心室旋转并无改善。这仍有待于进一步研究。

左心室肥厚的高血压病患者，左心室在等容舒张期时舒张早期的解旋和解旋率明显延迟及减低，与左心室肥厚程度相平行，同左心室质量指数一致。左心室舒张期解旋的延迟及减低能反映左心室舒张功能异常，左心室解旋率＝(Twist ES－Twist MVO/Twist ES)－100＝/IVRT

式中： Twist ES为收缩末期的扭转；

Twist MVO为二尖瓣开放时的扭转；

IVRT为等容舒张时间是一种无创伤性评估左心室舒张异常的指标。

第七节 二维斑点追踪技术评价左心室不同步性

目前，心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy，CRT)已成为治疗慢性顽固性心力衰竭的一个重要手段。以传统的心电图QRS波间期评价心脏收缩非同步，约30%的患者治疗后症状无明显改善。二维斑点追踪及速度向量技术不受角度的影响，可测量径向与圆周方向的运动，从而更加全面地评价心脏运动的同步

性，已被一些学者尝试用于预测及随访 CRT 疗效。最常用的指标是以室间隔与后侧壁径向应变的达峰时间差值≥130ms 代表左心室不同步。Suffoletto 等对 64 名心力衰竭患者于 CRT 治疗前运用二维斑点追踪量化心脏径向的非同步性，结果显示，径向应变达峰时间的差值预测 CRT 后即刻疗效具有 91％的敏感度和 75％的特异度，而预测远期的疗效具有 89％的敏感度和 83％的特异度。Cannesson 等人的研究同样证实了速度向量技术的有效性。研究表明，用 TDI 的纵向应变与二维斑点追踪方法的径向应变相结合来评价左心室的收缩不同步性，两者结合预测左心室 EF 对 CRT 的反应，敏感度为 88％，特异度为 80％，明显好于仅用一种技术来判断。

有作者报道心力衰竭患者 CRT 治疗有效者，左心室长轴、短轴和环向方向的同步性均得到改善，达峰时间显著缩短。有研究在 CRT 治疗前及治疗后 3 个月用斑点追踪技术分别测定收缩期的平均环向、径向及纵向应变及扭转。结果发现，CRT 治疗后，平均环向及径向应变均得到改善，增加的平均环向应变与左心室 EF 的增加相关。对 CRT 有反应的患者左心室扭转并没有得到改善，CRT 治疗后左心室短轴功能及左心室扭转的改善也不一定伴有纵向功能改善。随访 3 个月后发现，左心室短轴功能的改善引起左心室整体功能的改善，而非长轴的功能及左心室扭转。因此平均环向应变有可能用来预测 CRT 治疗后的疗效。

速度向量技术还可用于标测异位起搏点，评价束支传导阻滞、室性期前收缩、显性预激的同步性。据报道，完全性左束支传导阻滞(CLBBB)患者左心室心肌出现显著收缩延迟与不同步，侧壁尤为显著；室性期前收缩患者在早搏周期内，异位起搏点处心肌收缩明显早于其余室壁，心室收缩不协调；预激患者出现特征性的局部心肌收缩早期提前收缩，收缩中、晚期收缩同步性并无明显影响，径向收缩峰值应变达峰时间基本一致。

第八节　二维斑点追踪技术评估肥厚型心肌病

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy，HCM)是一种以常染色体显性遗传为特征的遗传性疾病，普通人群的发病率约为 1/500，特征为室间隔或左心室肥厚，但这不是由于高血压或主动脉瓣狭窄引起的慢性压力负荷过重所致，过去常常被命名为肥厚梗阻型心肌病。肥厚型心肌病患者的左心室收缩功能良好，但心肌肥厚僵硬，使心室舒张功能受损，舒张压升高。目前已发现的肥厚型心肌病致病基因有 10 个，均为肌原纤维粗、细肌丝蛋白的编码，因编码的蛋白均为肌小节的组成成分，包括 β 肌质球蛋白重链(β-MHC)、肌钙蛋白 T 和心肌结合蛋白 C。这些突变的缬氨酸在肌小节中结合，被认为可引起收缩功能受损，这可引起肌细胞张力增加导致心肌代偿性肥厚和纤维原细胞增生。心室肥厚可发生于心室的任何部位，最常见的是室间隔非对称性肥厚(约占 90％)，少见的有心室对称性肥厚、心尖肥厚和左心

室中段肥厚。肥厚型心肌病患者除了特征性的心肌肥厚之外，因其心内膜下心肌的代偿性重构与心肌细胞的增粗，致使心肌的收缩功能并不减低，故往往应用普通影像学手段检测肥厚型心肌病患者的左心室收缩功能，发现其仍然能保持较为正常的左心室 EF。目前在临床上并无很有效的手段检出肥厚型心肌病患者左心室局部心肌的功能异常，这就需要采用一种更为精准的影像学手段以了解肥厚型心肌病患者左心室局部心肌的功能状态。

据文献记载二维斑点成像技术测量梗阻性及非梗阻性肥厚型心肌病的径向、环向及纵向应变，并计算左心室短轴观乳头肌水平室间隔、左心室后壁到达径向峰值应变的时间差值(SPWPSD)。肥厚型心肌病组与正常组相比 EF 值虽无明显差异，但径向、环向及纵向应变均显著降低，SPWPSD 加大；梗阻性较非梗阻性上述异常更加明显。说明肥厚型心肌病早期即可出现心肌变形能力下降及收缩不同步，左心室流出道梗阻更加剧了上述变化。朱天刚等报道运用速度向量技术测量肥厚型心肌病心内膜及心外膜峰值应变均小于正常人，但仍保持心内膜峰值应变大于心外膜的特点；正常组峰值应变的达峰时间心外膜早于心内膜，提示心外膜舒张在先，心内膜舒张在后。肥厚型心肌病心内膜峰值应变达峰时间等于或早于心外膜，心肌舒张顺序与正常组明显不同。Carasso 等人利用速度向量技术比较 30 名肥厚型心肌病患者与 20 名正常人，发现肥厚型心肌病存在心尖扭转消失、解旋时间延长及舒张期应变率降低等舒张功能异常的表现。

（黄国倩）

第九节　肥厚型心肌病的心肌应变阶差

由于心肌纤维呈多层排列结构，各层心肌的运动速率及变形有着很大的差异，表现为不均一的速度或变形分布特征。左心室心肌在处于收缩时，于心脏短轴的方向呈环向的向心性运动。通常心内膜下层心肌的运动速率和应变均高于心外膜下层心肌，这种跨心室壁的运动差异反映了心肌运动速率在空间移行上的改变，也反映了心内膜下层心肌与心外膜下层心肌之间心肌细胞纤维长度的变化。由于心内膜下层心肌的运动速率以及应变的大小要高于心外膜下层心肌，因此根据测量手段的不同相应产生了速率阶差与应变阶差。

运用心肌速率阶差、心肌应变阶差(myocardial strain gradient, MSG)可相对不受心脏移位运动的影响，心肌速率阶差或应变阶差可避免因过度心脏移动而引起的误差。从理论上来说，心肌速率阶差、心肌应变阶差不被左心室前负荷的变化所影响，无论是否伴有二尖瓣反流，心肌速率阶差或应变阶差都能准确反映心肌受损的程度。据文献报道，心肌速率阶差可以敏感地检测缺血心肌，甚至对常规二维超声

无法探清的异常运动室壁节段也能检出，心肌速率阶差已广泛应用于负荷超声心动图检测、评估缺血心肌活性和动物实验等领域。

作者采用斑点追踪技术采集肥厚型心肌病组和正常对照组乳头肌水平切面中段室间隔、中段侧壁、中段前室间隔、中段后壁、中段前壁、中段下壁的环向速率曲线，计算左心内膜下层和心外膜下层心肌的收缩期环向速率值、速率阶差与心肌应变阶差。观察到肥厚型心肌病组的室间隔中段、侧壁中段、前间隔中段、后壁中段、前壁中段、下壁中段的乳头肌水平切面中心肌环向速率阶差（平均 $0.37s^{-1}\pm0.21s^{-1}$）均较正常对照组（平均 $0.81s^{-1}\pm0.36s^{-1}$）减低；肥厚型心肌病组的室间隔中段、侧壁中段、前间隔中段、后壁中段、前壁中段、下壁中段的乳头肌水平切面中心肌环向应变阶差（平均 $4.42mm^{-1}\pm2.52mm^{-1}$）均较对照组（平均 $6.79mm^{-1}\pm4.85mm^{-1}$）减低。提示在乳头肌水平，可以通过乳头肌水平环向心肌速率阶差和心肌应变阶差值来辨认出心肌细胞排列紊乱、心肌细胞肥大肥厚型心肌病患者的异常心肌节段，降低了临床上辨别异常心肌节段的难度。在肥厚型心肌病组乳头肌水平切面环向心肌速率阶差和心肌应变阶差均较正常对照组明显减低，提示在乳头肌水平，可以通过乳头肌水平环向心肌速率阶差和心肌应变阶差值来辨认肥厚型心肌病患者的异常心肌节段，增强了斑点追踪技术斑点追踪技术分析心肌节段运动的能力，从而降低了医师对异常心肌节段辨别的难度。肥厚型心肌病患者的肥厚心肌节段与非肥厚节段的心肌速率阶差和心肌应变阶差均显著低于正常对照组的相应节段，提示肥厚型心肌病局部的收缩功能受损，同时存在于肥厚与非肥厚节段中，与组织病理学研究结果一致。此研究提示，应用基于二维灰阶超声心动图斑点追踪技术所得到心肌节段的速率阶差和应变阶差有望成为评价肥厚型心肌病，以及心肌肥厚等心肌病理状态的一种必要的无创性检查新手段。

（曲俊朴）

第十节　二维斑点追踪技术评价右心室功能

二维斑点成像作为非角度依赖性的超声心动图成像技术，在右心室（right ventricule, RV）功能的评价方面具有优势。初步结果显示，正常人右心室游离壁各节段应变及应变率心尖段最小，基底段最大；右心室游离壁各节段收缩期形变不随年龄改变；舒张早期心室应变（SRe）与年龄呈负相关；舒张晚期心室被动形变的指标（Sra）与年龄呈正相关，SRe/Sra 比值则与年龄呈显著负相关，提示随年龄增加，右心室肌的顺应性降低。右心室的纵向应变及应变率与右心室的等容加速度呈正相关，与右心室心肌做功指数呈负相关。纵向应变率与右心室射血分数呈正相关。因此，二维的右心室径向应变及应变率是一个新的能评价整体右心室功能的指标。

心房转换术后右心室整体应变率与MRI得出的右心室射血分数显著相关；患者的右心室应变及应变率较正常对照明显下降；肺动脉高压患者右心室整体、右心室游离壁及室间隔基底段和中段的收缩期峰值应变及应变率低于正常，并且与病情严重程度平行。斑点成像可用于快速准确评价移植心脏右心室功能，在排异反应诊断方面具有潜在价值。研究表明，心脏移植术后出现急性排异反应时右心室功能明显减低，而舒张早期的峰值应变率及速度的降低出现更早更明显；提示在移植心脏排异反应时，舒张功能受损较收缩功能受损出现早，在轻微的急性排异反应时移植心脏的左心室舒张功能已有明显异常。

第十一节　二维斑点追踪技术评价左心房功能

研究显示，94%的正常个体可以运用斑点成像测定左心房的二维应变、应变率。收缩期和舒张早期的左心房长轴应变、应变率峰值分别与左心房总射血分数、左心房被动射血分数正相关；而舒张晚期的应变/应变率峰值并不与左心房主动EF相关。与左心房中间段及上段相比，近二尖瓣环区域，尤其在左心房下壁的应变、应变率较高。

Jarnert等人利用速度向量技术评价87名扩张性心肌病患者的左心房容积及应变，发现左心房应变对判断轻、中度左心室舒张功能异常的阳性预测值为48%，阴性预测值为84%。慢性心房纤颤患者，左心房纵向二维应变/应变率与MRI测定的心房肌纤维化程度负相关，反映了长期心房纤颤病程对心房肌结构和功能的损害。肥厚型心肌病患者左心房纵向整体应变率、各节段收缩期应变率及舒张早期应变率均明显降低。左心房的二维收缩应变还可以鉴别肥厚型心肌病和非肥厚型心肌病的左心室肥厚，其临界值为－10.82%，灵敏度和特异度分别为82%及81%。左心房侧壁的纵向收缩应变还有助于鉴别高血压性左心室肥厚和生理性左心室肥厚(运动员心脏)。尽管左心室质量和左心室射血分数相同，高血压患者左心房应变明显低于正常，并且与左心室心肌质量、心肌环向收缩末应力负相关。通过测定缺血或特发性肥厚型心肌病患者左心房侧壁、房间隔基底段及房顶部的左心房径向应变，发现缺血性心肌病及左心房容量是左心房侧壁收缩应变的决定因素。左心房侧壁应变及左心房容量是在心肺负荷试验中峰值氧耗的强力的预测因子。与缺血性心肌病相比，肥厚型心肌病的左心房收缩变形能力更低。

（黄国倩）

参考文献

1 李朝军,谢明星,王新房,等. 超声斑点追踪显像技术 Logistic 回归和 ROC 曲线联合评价慢性心功能不全患者心肌扭转的改变. 中华超声影像学杂志,2007,16(12):1026~1030

2 Takeuchi M, Nishikage T, Nakai H, et al. The assessment of left ventricular twist in anterior wall myocardial infarction using two-dimensional speckle tracking imaging. *J Am Soc Echocardiogr*,2007,20(1):36~44

3 Chung J, Abraszewski P, Yu X, et al. Paradoxical increase in ventricular torsion and systolic torsion rate in type 1 diabetic patients under tight glycemic control. *J Am Coll Cardiol*,2006,47:384~390

4 Koffas H, Dukes-McEwan J, Corocan B M, et al. Peak mean myocardial velocities and velocity gradients measured by color M-mode tissue Doppler imaging in healthy cats. *J Vet Intern Med*,2003,17(4):510~524

5 Tustsui H, Uematsu M, Yamagishi M, et al. Usefulness of the subendocardial myocardial velocity gradient in low-dose dobutamine stress echocardiography. *Heart Vessels*,2000,15(1):11~17

6 Decloedt A, Verheyen T, Sys S, et al. Quantification of left ventricular longitudinal strain, strain rate, velocity, and displacement in healthy horses by 2-dimensional speckle tracking. *J Vet Intern Med*,2011,25(2):330~338

第十二节 三维斑点追踪技术

一、三维斑点追踪显像技术的基本概念

三维斑点追踪显像技术(three-dimensional speckle tracking imaging, 3D-STI)是建立在实时三维超声心动图及斑点追踪显像技术基础上,从机械力学的角度对心肌组织的收缩及舒张运动进行评价的新技术。三维斑点追踪技术通过逐帧识别追踪心肌回声斑点来追踪感兴趣区域心肌组织的运动轨迹,并与第一帧图像中心肌组织的位置进行比较,计算评估感兴趣区域心肌组织的形变。从理论上来说,三维斑点追踪技术较二维斑点追踪能更准确地评价心脏运动。在三维斑点追踪图上,可显示各个方向心肌的运动,获得三维应变曲线(图 16 - 5,见插页),也可以以牛眼图显示绘制心肌节段运动分布情况。

二、三维斑点追踪技术的原理

三维斑点追踪技术是在实时全容积扫描的基础上，将心肌整体区域的回声离散为若干个大小约 10mm×10mm×10mm 范围容积的心肌声学斑点，通过在空间上构建容积数据库，并以心肌像素斑点为单位在三维空间上进行追踪，获得斑点运动位移的信息。通过将不同范围内相邻的斑点在节点处连接起来组成斑点的集合体为求解节段，可以提供心肌的三维图像，可对多个心肌生物力学指标进行测定，从而在极短时间内实现对心肌功能的全面评估。

目前，三维斑点追踪技术仍然在相对较低的帧频下进行追踪，其特点在于仅利用一个全容积的数据集就可完整地表达整个心肌运动的追踪结果，可用于评价心肌在一个心动周期中的各个方向的应变及其所对应的达峰时间，从而评价三维空间内的实时运动与心肌节段运动的同步性。

二维斑点追踪的准确性依赖于较高的帧频，其中主要原因之一是像素斑点在平面内移动，较高的帧频可使斑点的移动被连续地追踪。当使用低帧频时，斑点在两帧之间无法连续，并在下一帧的时候完全脱离平面从而无法追踪。三维斑点成像技术是建立在三维立体空间上的追踪系统，追踪的不再是二维平面内的斑点而是斑点容积，包含了斑点运动轨迹中的所有区域。鉴于此原因，可以说较低的帧频也可满足三维斑点成像的需要。Harris 等指出：三维超声斑点追踪技术适用于所有的检测深度，同时在斑点运动较小的位移范围内（2mm）获得比较高的测量精度（<0.4mm）。三维斑点成像测定心肌组织运动的准确性和可靠性已被采用计算机模拟模型和 MRI 作为参考技术方法所证实。

三、三维斑点追踪测量心肌应变能力的准确性与临床应用

多项研究已验证了三维斑点追踪评价左心室局部收缩功能的价值。在动物实验中，研究者在左心室心内膜及心外膜的不同部位中植入超声微晶体，分别在基础水平、药物负荷状态下和阻断冠状动脉血流引发心肌缺血的情况下验证三维斑点技术的可靠性，观察到三维斑点追踪所测应变与超声微晶体所测结果均有较好的相关性，证明三维斑点技术能敏感检测药物负荷和心肌缺血所致局部心肌功能的改变。三维斑点追踪的可靠性也经 MRI 的验证，有报道应用 MRI 划分出正常志愿者和不同程度心功能不全患者心肌的正常节段和异常节段，发现在所有的异常心肌节段中三维斑点所测心肌应变均明显小于正常节段，证实通过三维应变可敏感检测出运动异常的心肌节段。这些研究结果均提示三维斑点追踪技术在定量评价心肌运动异常和判断心肌存活性方面有一定的临床应用价值。

四、三维斑点追踪技术评价左心室扭转运动

Zhou 等将新鲜的猪心固定于一个旋转模型上，此模型可人为进行速度调控，心尖部固定、心底部则可以旋转，分别于 0°，15°，20°，25°四个角度采集心脏三维空间运动图像，利用三维斑点技术分析左心室心尖部、中间部、基底部三个水平上的旋转，

观察到随着心脏整体扭转角度的增加，左心室心尖部扭转角度的增加值小于基底部和中间部扭转角度的增加值，且三个水平的整体旋转角度与心脏的整体扭转具有良好的相关性（r=0.82～0.93），证实三维斑点追踪技术可准确跟踪左心室扭转运动。Urbano Moral 等运用三维斑点技术检查评估肥厚型心肌病的左心室扭转，观察到肥厚型心肌病患者左心室扭转峰值（16.5°±4.7°）较对照组（12.0°±3.9°）显著增加（$P<0.001$）。三维斑点技术可评价肥厚型心肌病扭转有助于检测与了解心肌的收缩与舒张特性。

五、三维斑点追踪技术的临床应用

（一）分析左心室机械同步性

利用三维斑点技术可探测到心力衰竭患者左心室各节段收缩期达峰应变时间差增大，可参考最大应变达峰时间及各节段到应变达峰值时间的标准差等参数，定量评价心室收缩不同步，可为临床判断是否需要心脏再同步治疗（CRT）提供一定的参考作用，并用于估测患者 CRT 治疗后的效果。Tanaka 等把三维斑点追踪左心室 16 个节段径向应变的面积追踪达峰时间标准差（AT-SD）和相对室壁达峰时间最大差值作为左心室不同步指数，发现心力衰竭患者的左心室不同步性较正常对照组明显增大，CRT 治疗以后左心室的同步性有一定的改善。Thebault 等报道，应用三维斑点追踪研究双心室起搏与右心室起搏对左心室 16 个节段不同步性的影响，观察到双心室起搏后左心室面积应变不同步性指数从 12.2%±5.1%下降到 9.5%±4.5%，且其起搏状态较右心室起搏明显升高。证明三维斑点追踪可作为量化 CRT 后左心室不同步的新手段。Li 等运用三维斑点追踪比较 QRS 时间正常的对照组和 QRS 时间>120ms 的心力衰竭患者，发现心力衰竭组纵向位移达峰时间较对照组显著延迟（117±57ms），对照组仅 34±19ms（$P<0.001$）。Tatsumi 等应用三维斑点追踪技术研究了 14 名 EF<35%，QRS 间期=（172±30）ms 的心力衰竭患者，分析 CRT 治疗前后三维斑点追踪面积应变的不同步应变指数（ASDI）的变化，提出不同步应变指数≥3.8%是预测 CRT 最佳指标，灵敏度可达 78%，特异度为 100%，曲线下面积（AUC）为 0.93（$P<0.001$）。采用三维斑点追踪计算得出的不同步应变指数还可用于预测 CRT 治疗后的左心室重构。以环向和纵向心肌运动参数对 CRT 患者进行随访观察。

（二）评估局部心肌节段的功能

左心室局部室壁心肌运动的分析在各类心脏病诊断治疗中有很重要的意义。因三维斑点追踪技术在评估局部心肌节段功能方面具有一定的优势，其应用价值高于组织多普勒及二维斑点追踪技术。Crosby 等应用三维斑点追踪技术研究局部心肌功能，得出三维斑点追踪能准确识别存在局部收缩功能障碍心肌的结论。Seo 等将麻醉羊心脏作为研究对象，把声纳微测量晶片放置于左心室短轴心尖段的前壁与侧壁、中间段以及基底段，通过三维斑点法和声纳微测量法分别测量基础状态及急性心肌缺血状态、普萘洛尔及多巴胺负荷状态下心肌的径向、纵向和环向应变；结果发现两种方法的相关性很好。说明在急性心肌缺血和药物负荷试验状态下，三维斑

点追踪技术能较好地评估局部心肌收缩性功能。

（三）评价心力衰竭患者的左心室功能

有报道应用三维斑点追踪分析慢性心力衰竭患者左心室整体收缩期纵向、径向、环向应变，发现慢性心力衰竭患者 EF、左心室整体纵向收缩期峰值应变(LVGLS)、左心室整体环向收缩期峰值应变(LVGCS)、左心室整体径向收缩期峰值(LVGRS)均较正常组减低($P<0.05$)，提示三维斑点追踪技术能客观地评价左心室整体收缩功能。

（四）评价高血压左心室功能

高血压病是临床的常见心血管病，大部分高血压患者室壁发生肥厚性改变。常规超声虽然可发现早期左心室舒张功能异常，但很难检出早期收缩功能异常。近年来，二维斑点追踪技术虽然可以用于评价心脏功能，但是它依赖二维灰阶图像，尚不能准确反映心脏复杂的三维空间运动。应用三维斑点追踪研究左心室几何构型正常的原发性高血压，结果见高血压早期左心室心肌整体三维形变能力降低，三维斑点追踪技术可发现高血压患者早期心功能的变化。

（五）评估冠状动脉疾病

三维斑点追踪技术对于接受了冠状动脉旁路搭桥术的冠心病患者预后的监测也有一定的临床价值。Ren 等应用三维斑点追踪测量了冠脉旁路搭桥术后 6 个月冠心病患者的左心室三维应变数据，发现几乎所有心肌节段术后收缩期应变及应变率均明显改善，而且与左心室 EF 值的增高有良好的相关性。另外，三维斑点追踪所获应变对于术后冠状动脉再狭窄的预测也有较高的准确性。

（曲俊朴　董金杭）

六、斑点追踪技术的争议

斑点追踪技术是超声心动图的新技术之一，尽管大量实验研究与临床试用报告均肯定了其作用，目前斑点追踪技术的主要临床作用是诊断心肌节段运动异常，即它仅仅是为解决超声诊断节段运动异常的工具而设计的。超声影像学技术自问世以来开启了无创伤性诊断各种心血管疾病的纪元，但是却对冠心病等疾病的诊断有很大的局限性。超声观察心肌缺血的重要依据之一就是节段运动异常，通常经肉眼观察或超声图像软件分析心内膜面移动，也可进一步分析心肌的增厚率。近年来国际超声设备的研发焦点多集中于分析节段运动，一度造成超声新技术的停滞不前，斑点追踪技术似乎能突破对节段运动分析的瓶颈，不过目前尚无定论，仍存较大争议。

一般地说，静息状态发现患者的节段运动异常多提示患者在记录图像的当时出现了较明显的心肌缺血、可能存在慢性心肌缺血或冬眠心肌、有心肌梗死史，但心电图无 Q 波或既往为非 Q 波心肌梗死；其他心肌病变（非冠心病）；也可能使患者的心肌运动发生正常的变异，诸如室间隔基底段运动方向正常状态下可能发生的变异、老年人静息状态的心肌；负荷试验后该心肌运动呈现正常；正常人左心室下壁基部

段的室壁增厚率略低，其运动也常受到邻近纤维支架的牵制。

超声仪器即使探测到心肌节段运动异常，仍然不能提示患有心肌缺血，原因就是节段运动异常缺乏诊断特异性。心肌节段运动异常可见于各种心肌病、心肌炎、慢性心力衰竭等。尽管动物实验、人体研究均证实了斑点追踪分析软件的准确性与实用价值，对临床患者分组中也能获得统计学上的显著性差异，但是有时斑点追踪技术却难以判断单个患者是否患病，反映了临床医学实践与计算机科学理论之间的矛盾。这显现出千篇一律的计算机图像设计无法像自动照相机那样，适应人体复杂生理与病理状态的差异性与复杂性。迄今为止，包括斑点追踪技术在内的所有节段运动分析软件均存在类似的缺陷，尚未达到设计者以图像软件取代医师丰富经验即能检出心肌节段运动异常的初衷。

首先，究其原因是节段运动异常本身尚不能反映真实的冠状动脉灌流，从理论上说，冠状动脉缺血致心肌节段运动异常源于相关血管的狭窄，但是实际上并非所有狭窄的动脉都能引起室壁异常运动。若狭窄冠脉血管并未完全阻塞，静息状态心肌供血仍可维持正常，只有在负荷加压之后，方能显示节段运动减低。即便是相关冠脉严重狭窄甚至堵塞，仍然可能经丰富的侧支循环供血，以维持心肌的基本活动。心肌节段运动的这些变异均与计算机图像之间无内在的关系。

从力学角度来看，斑点追踪计算应变尚未考虑残余应力的因素。研究证实，残余应力是跨壁分布的，当展开角增大、室壁增厚时，应变增加；当心肌容积增加时，跨心壁应力分布是均匀一致的。实验证实忽略残余应力可造成左心室应力的测量误差，造成对心室变形的错误解释。超声应变与应变率因无法测得残余应力，故测量误差是不可避免的。在斑点追踪技术应用过程中，往往会遇到数据出现"方向出乎意料、完全颠倒的测量结果"。作者分析斑点追踪同一观察者组内与不同观察者组间的差异(intraobserver and interobserver variabilities)，观察者组内测量误差达15.52%，不同观察者组间测量误差达16.5%，存在一定的假阳性与假阴性。

在实际应用过程中，操作医师往往会产生斑点追踪存在"不可克服的局限性和不可控制因素"的质疑之声。甚至有学者断言斑点追踪"无法准确实现三维心肌力学测量，必然导致不同方法间较低的观察结果可重复性和较低的量化评价结果准确性"。斑点追踪技术诊断心肌节段运动变异的技术原因可能是：①二维超声心动图质量：部分患者的心脏图像质量较差，无法追踪到真实心肌像素(肺气干扰、肥胖、呼吸)。②采集斑点追踪时的帧频：帧频过低导致追踪心肌运动像素数据的失落。③图像软件对左心室心肌节段追踪失败，不能予以色彩标识。在屏幕上出现追踪心肌节段未获成功的提示。④噪声干扰(noise interference)：曾有人认为噪声是造成被追踪斑点"飞出"观察平面的主因，尤其是在二维斑点追踪过程中，经常采集到莫名其妙的方向颠倒的数据。然而，若是噪声影响所致，应当每次检测都出现斑点"飞出"，作者通过重复性实验发现，心肌外的回声可能是产生上述方向颠倒结果的原因。⑤过度追踪：因心内膜面与心室腔交界、心外膜面与胸腔交界，其间存在明显的界面，据此进行心内膜面与心外膜面运动的追踪，并由此求得应变值。可以说，这是一种忽视心内膜下心肌层与心外膜下心肌层厚度的理想化追踪方式；依心肌带理论

以及心脏三维空间结构可知，心肌的运动并非在一个平面内进行的运动，而是一种螺旋上升或下降的过程。这也就决定了二维斑点追踪所追踪的过程并非心肌的同一个部分的收缩、舒张过程，仅为这一过程在平面上的投影，所测得的应变值也并非对心肌本身材质、性能的真实反映。在室壁均匀增厚时的追踪数据有一定的意义，然而当心内膜下心肌层、心外膜下心肌层以及心肌中层三者不均匀的增厚时，一部分的投影应变将不足以反映这种变化与正常心肌之间的差异，如肥厚型心肌病时环向应变与正常人无统计学差异。追踪心肌运动的方法不科学，尤其当非超声专业人员操作软件时，对心肌范围定位欠精确，取样范围超出了心肌范围，含心腔内的血液成分。

其次，需要追问斑点追踪分析软件本身设计理论上有无限制，应当客观地承认目前超声波图像的分辨力仍很有限，难于测量细微的心肌薄片；几乎所有文献都将斑点追踪分析软件称作以力学原理测量心脏的活动，且按照力学概念计算应变与应变率。其实在超声方法之前，已有多种测量心肌应变和应变率的实验方法。从力学理论来说，应变与应变率并不是心肌特有的力学参数，几乎世界上任何物体均具备内在的力学性质(mechanical properties)，它是由物体自身的黏弹性(viscoelasticity)所决定的，所有物体均具备自身的应变和应变率。通常可采用被动牵拉的力学测试测得，并且以数学模型的形式显现其具体数据。心肌与其他生物体组织的区别是心肌组织自身会产生膨胀，这种由肌肉收缩造成的心肌体积周期性变化，与通常概念上物体的应变和应变率很不相同；如本书第一章所述，应变和应变率反映的是物体的黏弹性，而实验研究已证实影响心肌黏弹性的主要成分是肌联蛋白(connectin)和心肌微管(myocardial microtubule)。肌联蛋白是肌小节的骨架成分，肌联蛋白为肌小节的组装提供了分子支架；聚合状态的心肌微管以及胞外胶原纤维数量均能影响心肌的黏弹性。因此，从力学理论上看，应变和应变率与心肌的收缩能力并无理论上的因果关系，以斑点追踪为代表的超声软件实际测量的并非生物力学中的应变和应变率，而是心肌体积的节律性变化，斑点追踪技术的实际作用系测定心肌的节段运动。

除此之外，心脏运动的复杂性也给斑点追踪技术带来测定困难，斑点追踪技术诊断心肌节段运动变异的生理学原因，除了前述的包括三维方向的心肌运动之外，还包含：①心肌的切应变(shear strain)与切应力(shear stress)；②心肌的蠕动(creeping)；③牵张(stretch)；④心脏的移动(translation)；采用固定轴参考系统或浮动轴参考系统也会影响分析结果。

尽管目前斑点追踪技术逐渐为超声医学业内人士所接受，但是尚未得到心脏科临床医学界的完全认可。综合斑点追踪技术的发展近况，可以确认的是斑点追踪的实用性是经过微晶体植入动物心肌、MRI 证实的；斑点追踪的重复性略高于组织多普勒，故斑点追踪的临床价值也就更好一些。但是也须承认斑点追踪有时不能采样完整的心肌图像素，而造成了应变或应变率曲线变异的事实。三维斑点追踪技术测量的面积应变是心内膜下心肌面积的形变，较二维斑点追踪更加准确地测定心肌功能，是分析心肌缺血更为有用的无创伤性检查手段。目前认为二维与三维斑点追踪可应用于负荷超声、检测心肌缺血状态、应用于心室同步化测定。理论上，面积应变

能获得由两个不同纵向变量组成的表面测量，故在检查心内膜下异常时其灵敏度应更高，但作为一种问世不久的新兴超声技术，仍需更多相关研究来验证斑点追踪的可靠性。

（曲俊朴　韩　勇）

参考文献

1 Nesser H J, Mor-Avi V, Gorissen W, et al. Quantification of left ventricular volumes using three-dimensional echocardiographic speckle tracking: comparison with MRI. *European Heart Journal*, 2009, 30(13): 1565～1573

2 Feigenbaum H, Mastouri R, Sawada S. A practical approach to using strain echocardiography to evaluate the left ventricle. *Circ J*, 2012, 76(7): 1550～1555

3 Buckberg G D, Coghlan H C, Torrent-Guasp F. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. VI. Geometric concepts of heart failure and use for structural correction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 13(4): 386～401

4 Maffessanti F, Nesser H J, Weinert L, et al. Quantitative evaluation of regional left ventricular function using three-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with and without heart disease. *Am J Cardiol*, 2009, 104(12): 1755～1762

5 Nesser H J, Winter S. Speckle tracking in the evaluation of left ventricular dyssynchrony. *Echocardiography*, 2009, 26(3): 324～336

6 Biswas M, Sudhakar S, Nanda N C, et al. Two-and three-dimensional speckle tracking echocardiography: clinical applications and future directions. *Echocardiography*, 2013, 30(1): 88～105

7 Urbano-Moral J A, Patel A R, Maron M S, et al. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: methodological aspects and clinical potential. *Echocardiography*, 2012, 29(8): 997～1010

8 Yodwut C, Weinert L, Klas B, et al. Effects of frame rate on three-dimensional speckle-tracking-based measurements of myocardial deformation. *J Am Soc Echocardiogr*, 2012, 25(9): 978～985

9 Jasaityte R, Heyde B, D'hooge J. Current state of three-dimensional myocardial strain estimation using echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013, 26(1): 15～28

第十七章 流体力学

第一节 绪 论

一、流体力学的研究对象

（一）基本概念

流体力学是研究流体的机械运动规律及其应用的科学，是力学的分支学科。它是相对于一般力学和固体力学而言的。流体力学的内容包括三个基本部分：流体静力学、流体运动学和流体动力学。流体静力学是研究流体（以水为代表的液体和以空气为代表的气体）在静止状态下的力学规律及其应用，它的结论对理想流体和黏性流体均适用。流体运动学是一门研究流体的运动规律及其应用的学科。流体动力学是研究流体的运动规律与力学规律及其应用的学科。

（二）流体力学假设

从物理学中已经知道，一切物质均由分子构成的，物质一般有三态，即固态、液态和气态，流体就包括了物质三态中的液态和气态两态，流体的基本特征是具有流动性。所谓流动性是指流体在微小切力（shear）作用下连续变形的特性。固体一般情况下没有流动性，在切力作用下可以维持平衡。所以流动性是区别流体和固体的力学特征。实际上有些固体在特定的条件下也具流动性。

固体的分子运动主要是围绕分子的平衡位置振动，而流体分子的运动还有平移和旋转运动。因此，在宏观上，固体有固定形状；而流体则易于流动变形，无固定的形状，其中，液体一般具有不可压缩的特性，有着固定的容积，一定量的液体不论在容器中（只要容器足够大）或无限空间中，总是占有一定量的容积，不会充满于整个容器或无限空间的。这时的液体总有一部分表面与周围的空气或其他气体介质相接触，我们称为自由表面。若周围的介质是别的不相混合的液体，则这种表面称为液体分界面或简称分界面。

二、连续介质模型

（一）连续介质假设

在流体力学中假设流体是一种由密集质点（大小与流动空间相比微不足道，又含有大量分子、具有一定质量的流体微元）组成、内部无空隙的连续体。

与一切物体一样，流体由大量分子所组成，而分子之间由于其相互吸引和排斥的分子力之作用，所有分子都在时刻不停地在运动着。液体和气体的分子运动，比一般固体更为激烈，上面所谓流体的平衡和运动规律，不包括这里所说微观上的分子运动。流体力学所要研究的是流体在宏观上的平衡和运动规律。具体地说就是由外部原因，比如重力、压力差、摩擦力等作用所引起的宏观运动，若把物体的平衡状态作为运动状态的特例，那么，流体力学的研究任务就可简单地说成是研究流体的宏观运动规律。

流体力学研究流体宏观机械运动的规律，也就是大量分子随机平均的规律性。1755年瑞士数学家和力学家欧拉（Euler. L. 1701～1783）首先提出，把流体当作是由密集质点构成的、内部无间隙的连续流体来研究，这就是连续介质假设。这里所说的质点，是指大小同所有流动空间相比微不足道，又含有大量分子，具有一定质量的流体微元。

连续介质的质点有两个特点：一是其尺度相对于分子结构来说是足够大，大到使每个质点都含有大量分子，从而能足够代表并反映整个质点中分子运动的统计平均特性。另外，质点与所研究的流体空间相比较来说是足够小，小到几乎可随心所欲地指定在任意空间位置上，有这样的质点存在，且不会发生“空隙”。

提出连续介质假设，是为了摆脱分子运动的复杂性，对流体物质结构的简化。按连续介质假设，流体运动物理量都可视为空间坐标的时间变量的连续函数，这样就能用数学分析方法来研究流体运动连续介质，假设用于一般流动是合理有效的。

（二）连续介质模型

连续介质模型就是利用连续介质假定所建立的模型。在这个模型中，不关注分子的存在和分子的运动，所关心的只是连续分布的质点，这些质点固然是由分子所组成，但它不反映个别分子的运动却反映并代表整体分子运动的统计平均特性。当引用这样的模型——连续介质来代替所研究的流体时，则流体中的一切力学特性如速度、压力、密度等都可看作为空间位置坐标的连续函数，使我们在解流体力学问题时，就有可能利用数学工具来处理。

第二节 作用在流体上的力

力是造成物体机械运动的原因，因此研究流体机械运动的规律，要从分析作用

在流体上的力入手。作用在流体上的力，按作用方式的不同，分为表面力和质量力两类。

一、表面力

表面力是通过直接接触，施加于流层间或不同流体间以及流体与固体之间接触表面的力。

在运动流体中取隔离体为研究对象，周围流体对隔离体的作用以分布的表面力代替。表面力在隔离体表面某一点的大小用应力来表示。

设 A 为隔离体表面上的一点，包含 A 点取微小面积 ΔA，若作用在 ΔA 上的总表面力为 $\Delta \vec{F}$，将其分解为法向分力（压力）ΔP 和切向分力 ΔT，则：

ΔA 上的平均压应力 $$\overline{P}=\frac{\Delta P}{\Delta A} \tag{17-1}$$

ΔA 上的平均切应力 $$\bar{\tau}=\frac{\Delta T}{\Delta A} \tag{17-2}$$

A 点的压强（A 点的压应力） $$p_{\mathrm{A}}=\lim_{\Delta A\to 0}\frac{\Delta P}{\Delta A} \tag{17-3}$$

A 点的切应力 $$\tau_{\mathrm{A}}=\lim_{\Delta A\to 0}\frac{\Delta T}{\Delta A} \tag{17-4}$$

应力的单位是帕斯卡（Pascal. B. 法国数学家，物理学家，1623～1662），简称帕，以符号 Pa 表示，$1\mathrm{Pa}=1\mathrm{N/m^2}$。

二、质量力

质量力是作用在所取流体体积内每一个质点上的力，因为其大小与流体的质量成正比，故称为质量力。在均质流体中，质量力与体积之比为常量。重力是最常见的质量力；若所取坐标系为非惯性系，建立力的平衡方程时，其中的惯性力如离心力、科里奥利（Coriolis）力（科氏惯性力）也属于质量力。

第三节　流体的主要物理力学性质

流体的物理性质是决定流动状态的内在因素，同流体运动有关的主要物理性质是惯性、黏性和压缩性。

一、惯性参数

（一）惯性

惯性是物体保持原有运动状态的性质，凡改变物体的运动状态，就必须克服惯性的作用。惯性大小与质量和加速度的大小有关。

（二）**密度**

单位体积的质量称为密度，以符号 ρ 表示。如均质流体的体积为 V，质量为 m 则：

$$\rho=\frac{m}{V} \tag{17-5}$$

式中：ρ 的单位是 kg/m^3。

在正常情况下，液体的密度随压强和温度的变化很小，一般可视为常数，如采用水的密度为 $1000kg/m^3$，水银的密度为 $13\,600kg/m^3$。

（三）**黏性**

1. 黏性定义　黏性是液体所具有的抵抗剪切变形的性质。两个平行平板，其间充满静止流体，两平板间距离 h，以 Y 方向为法线方向。保持下平板固定不动，使上平板沿所在平面以速度 u 运动，于是黏附于上平板表面的一层流体，随平板以速度 u 运动，并逐层向内影响，各层相继流动，直至黏附于下平面的流层速度为零。在 u 和 h 都较小的情况下，各流层的速度沿法线方向呈直线分布。

上平板带动黏附在板上的流层运动而能影响到内部各流层运动，说明内部各流层间存在着剪切力，即内摩擦力，这就是黏性的宏观表象。

2. 牛顿内摩擦力定律　牛顿（Newton Ⅰ，1642～1727 年）在 1686 年提出，并经后人验证流体的内摩擦力（切应力）τ 与流速梯度 $\frac{U}{h}=\frac{du}{dy}$ 成正比；与流层的接触面积 A 成正比；与气流体的性质有关；与接触面上的压力无关，即

$$T=\mu A\frac{du}{dy} \tag{17-6}$$

以应力表示

$$\tau=\mu\frac{du}{dy} \tag{17-7}$$

公式 17-6 和公式 17-7 称为牛顿内摩擦定律。式中 du/dy 为流速在法线方向的变化率，称为速度梯度。为进一步说明该项的物理意义，在厚度为 dy 的上、下两流层间取矩形流体质点，只是在考虑尺度效应（旋转、变形）时，习惯上称为微团。因上、下层的流速相差 du，经 dt 时间，微团除位移外，还发生切应变 $d\gamma$，$d\gamma\approx\tan(d\gamma)=\frac{du\,dt}{dy}$

$$\frac{du}{dy}=\frac{d\gamma}{dt} \tag{17-8}$$

可知速度梯度 du/dy 实为流体微团的剪切变形速度，牛顿内摩擦定律也可表示为：

$$\tau=\mu\frac{d\gamma}{dt} \tag{17-9}$$

公式 17-9 表明流体因黏性产生的内摩擦力与微团的剪切变形速度（或剪切变形速率）成正比，所以黏性又可看作是流体阻抗剪切变形速度的特性。

μ 是比例系数具有动力学的量纲，所以称为动力黏度（动力黏性系数），单位是 Pa·s。动力黏度是流体黏性的度量，μ 值越大，流体越黏，流动性越差。流体的黏度

受压力的影响很小,随温度而变化。

在分析黏性流体运动规律时,经常以黏度 μ 和密度 ρ 之比的形式出现,γ 具有动力学的量纲,故将其定义为流体的运动黏度(γ)

$$\gamma=\frac{\mu}{\rho} \tag{17-10}$$

运动黏度的单位为 m^2/s。

3. 理想流体　实际的流体无论液体或气体,都是有黏性的。黏性的存在,往往给流体运动规律的研究带来极大困难。为了简化理论分析,特引入理想流体的概念。所谓理想流体,是指无黏性($\mu=0$)的流体。理想流体实际上是不存在的,它只是一种对物性简化的力学模型。但是,如果流体的黏度很小,可以忽略不计时,就可作为理想流体。

由于理想流体不考虑黏性,使对流动的分析大为简化,从而能得出理论分析的结果。所得结果对某些黏性影响很小的流动,能较好地符合实际;对黏性影响不能忽略的流动,则可通过实验加以修正,从而能比较容易地解决许多实际流动问题。这是处理黏性流体运动的一种很有效的方法。

(四) 可压缩性与膨胀性

可压缩性是流体受压时体积缩小、密度增大,除去外力后能恢复原状的性质。可压缩性实际上是流体的弹性。膨胀性是热膨胀性的简称,是指流体在受热时,体积膨胀,密度减小,温度下降能恢复原状的性质。液体和气体的可压缩性和膨胀性有很大差别。

作用在流体上的压力变化可引起流体的体积变化或密度变化,这一现象称为流体的可压缩性。可用体积压缩系数 k 来量度。

压缩系数为流体体积的相对缩小值与压强增值之比,即当压强增大一个单位值时,流体体积的相对减小值。

第四节　牛顿流体和非牛顿流体

一、流变性

反映流体在简单剪切流动条件下,切应力与切应变速度关系的力学性质。

(一) 牛顿流体

符合牛顿内摩擦力定律$\left(\text{公式 17-7:}\tau=\mu\frac{du}{dy}\right)$的流体称为牛顿流体。公式 17－7 给出了流体简单剪切流动切应力与切应变速度的关系。这种关系反映流体物料的力学性质,称为流变性。表示流变关系的曲线称为流变曲线。水、汽油、煤油、柴油、

乙醇、香蕉水、甲苯等液体和各种气体的流变性符合牛顿内摩擦定律，这样的流体统称为牛顿流体。牛顿流体的运动黏度 μ，在一定的温度和压力下是常数，切应力与切应变速度呈线性关系，流变曲线是通过坐标原点的直线，斜率就是牛顿流体的黏度。即

$$\mu=\frac{\tau}{\mathrm{d}u/\mathrm{d}y}=\tan\theta \tag{17-11}$$

（二）非牛顿流体

除了牛顿流体外，在自然界和工程中还有许多液体物料（如沥青、水泥砂浆等）的流变性不符合牛顿内摩擦定律，其流变曲线不是通过坐标原点的直线，这样的流体统称为非牛顿流体。对于非牛顿流体，也类似于牛顿流体，把切应力与切应变速度之比，定义为非牛顿流体的表观黏度，表观黏度一般随切应变速度和剪切持续时间而变化。

二、非牛顿流体简介

非牛顿流体主要有非时变性非牛顿流体、时变性非牛顿流体和黏弹性流体。

（一）非时变性非牛顿流体

流体的表观黏度只与切应变率有关，与剪切作用持续时间无关。这一类是应用最多的非牛顿流体，主要有宾汉（Bingham）体、伪塑体（剪切稀化流体）和膨胀体（剪切稠化流体）。

（二）时变性非牛顿流体

流体的表观黏度不仅与切应变率有关，且与剪切作用持续时间有关，其原因是这类流体受剪切作用，内部结构的调整需要一段时间过程。时变性非牛顿流体分为触变流体和触稠流体，在一定切应变率下，前者的表观是黏度随剪切力作用持续时间而减小，如某些油漆、涂料是触变流体；后者的表观黏度随剪切力作用持续时间而增大，如某些乳胶悬浮液是触稠流体。

（三）黏弹性流体

这一类流体兼有黏性和弹性双重性质，由此而显现出纯黏性所没有的特殊现象，如盛在容器内的黏弹性流体，沿旋转的搅拌杆向上爬升，液面内高外低，这种爬竿现象称为魏森伯格（Weissenberg）效应。对牛顿流体，由于离心力作用，液面成为凹形，外高内低。黏弹性流体自大容器内有细管流出，流体的直径大于细管直径。多数黏性流体，如高分子溶液从细管内挤出时，一般 $\frac{\mathrm{d}_e}{\mathrm{d}}\approx3\sim4$，这种挤出胀大现象也称为巴拉斯（Barus）效应，而牛顿流体由细管流出时，形成射流收缩。此外，将进入黏弹性流体中的吸管，在抽吸过程中慢慢地拔出液面，流体仍继续流入管内，形成无管虹吸。血液、人的唾液等都是常见的黏弹性流体。

第五节 流体静力学

一、静压强的基本特性

（一）基本概念

静压力是指静止流体对受压面所作用的全部压力，静压强是指受压面单位面积上所受的静压力。静止流体表面应力只能是压强（压力），流体不能承受拉力，且具有易流动性。

（二）静压强的基本特性

1. 压强的基本特性　静压强的方向垂直指向受压面，或者说静压强的方向沿着受压面的内法线方向。

为了论证这一特性，在静止流体中任取截面N-N将其分为Ⅰ、Ⅱ两部分，取为隔离体（或脱离体），Ⅰ对Ⅱ的作用由N-N外面上连续分布的应力代替。

若N-N面上，任一点的应力P的方向不是作用面的法线方向，则P可分解为法向应力P和切向应力τ，而静止流体不能承受切力，故上述情况在静止流体中不可能存在。又因为流体不能承受拉力，故P的方向只能和作用面的内法线方向一致，即静止流体中只存在压强。

2. 静压强的基本特性　静压强的大小与作用面的方位无关，即在仅受重力作用的静水中，任意一点处各个方向的静压强均相等。即

$$p_x = p_y = p_z = p$$

第六节 流体运动学

一、流体运动的描述

流体运动学研究流体的运动规律，包括描述流体运动的方法、质点速度、加速度的变化和所遵循的规律。本章不涉及流体的动力学性质，所研究的内容及其结论，对无黏性流体和黏性流体均适用。

流体和固体不同，流体运动是由无数质点构成的连续介质的流动。怎样用数学物理的方法来描述流体的运动？这是从理论上研究流体运动规律首先要解决的问题。

描述流体运动的方法有两种——欧拉法和拉格朗日法，分别以欧拉（Leonhard

Euler，瑞士著名数学家及自然科学家，1707～1783年）和拉格朗日（Lagrange J，法国著名数学家、天文学家，1736～1813年）的名字冠名。

（一）拉格朗日法

拉格朗日法是把流体的运动，看作无数个质点运动的总和，以部分质点作为观察对象加以描述，将这些质点的运动汇总起来，就得到整个流动。拉格朗日法也称为迹线法。

拉格朗日法为识别所指定的质点，用起始时刻的坐标(a,b,c)作为该质点的标志。其位移就是起始坐标和时间变量的连续函数[公式(17－12)]。

$$\left.\begin{aligned}x&=x(a,b,c,t)\\y&=y(a,b,c,t)\\z&=z(a,b,c,t)\end{aligned}\right\}\qquad(17-12)$$

式中：a,b,c,t称为拉格朗日变数。

当研究某一指定的流体质点时，起始坐标a,b,c是常数，公式(17－12)所表达的是质点的运动轨迹。速度和加速度都是针对某一流体质点而言的，所以，将公式(17－12)对时间进行一阶和二阶偏导数，在求导过程中a,b,c视为常数，便得该质点的速度和加速度。

速度：

$$\left.\begin{aligned}u_x&=\frac{\partial x}{\partial t}=\frac{\partial x(a,b,c,t)}{\partial t}\\u_y&=\frac{\partial y}{\partial t}=\frac{\partial y(a,b,c,t)}{\partial t}\\u_z&=\frac{\partial z}{\partial t}=\frac{\partial z(a,b,c,t)}{\partial t}\end{aligned}\right\}\qquad(17-13)$$

加速度：

$$\left.\begin{aligned}a_x&=\frac{\partial ux}{\partial t}=\frac{\partial^2 x}{\partial t^2}\\a_y&=\frac{\partial u_y}{\partial t}=\frac{\partial^2 y}{\partial t^2}\\a_z&=\frac{\partial u_z}{\partial t}=\frac{\partial^2 z}{\partial z^2}\end{aligned}\right\}\qquad(17-14)$$

拉格朗日法是质点动力学方法的扩展，物理概念清晰。但由于流体质点的运动轨迹极其复杂，应用这种方法描述流体的运动在数学上存在困难，在实用上也不需要了解质点运动的全过程。所以，除个别的流动外，都应用欧拉法描述，本书后叙内容均属欧拉法。

（二）欧拉法

欧拉法是以流动的空间作为观察对象，观察不同时刻各空间点上流体质点的运动参数，将各个时刻的情况汇总起来就描述了整个流动。欧拉法也称为流线法。

由于欧拉法以流动空间作为观察对象，每时刻各空间点都有确定的运动参数，这样的空间称为流场，包括速度场、压强场、密度场等，分别表示为公式(17－15)、(17－16)、(17－17)和(17－18)：

$$\vec{u}=\vec{u}(x,y,z,t)\qquad(17-15)$$

$$\left.\begin{aligned} u_x&=u_x(x,y,z,t)\\ u_y&=u_y(x,y,z,t)\\ u_z&=u_z(x,y,z,t)\end{aligned}\right\}u \tag{17-16}$$

$$p=p(x,y,z,t) \tag{17-17}$$

$$\rho=\rho(x,y,z,t) \tag{17-18}$$

式中： 空间坐标 x,y,z 和时间变量 t 称为欧拉变数。例如气象预报，就是由设在各地的气象台(站)在规定的同一时间进行观测，并把观测到的气象资料汇总，绘制成该时刻的天气因子，据此发布预报，这样的方法实为欧拉法。

二、欧拉法有关的基本概念

（一）流动的分类

欧拉法描述运动，各运动要素是空间坐标和时间变量的函数，如$\vec{u}=\vec{u}(x,y,z,t)$。在欧拉法的范畴内，按不同的时空标准对流动进行分类。

1. 恒定流和非恒定流　以时间为标准，若各空间点上的运动要素(速度、压强、密度等)皆不随时间变化，这样的流动是恒定流；反之是非恒定流，对于恒定流，流场方程为：

$$\left.\begin{aligned} \vec{u}&=\vec{u}(x,y,z)\\ p&=p(x,y,z)\\ \rho&=\rho(x,y,z)\end{aligned}\right\} \tag{17-19}$$

或物理量的时变导数为零： $$\frac{\partial A}{\partial t}=0 \tag{17-20}$$

比较恒定流与非恒定流，前者欧拉变数中减去了时间变量，从而使问题的求解大为简化。实际工程中，多数系统正常运行时是恒定流，或虽然是非恒定流，但运动参数随时间的变化缓慢，仍可近似按恒定流处理。例如：水箱水位保持不变的是恒定流，水位随时间变化的是非恒定流。

2. 一维流、二维流和三维流　以空间为标准，若各空间点上的运动参数(主要是速度)是三个空间坐标和时间变量的函数，$\vec{u}=\vec{u}(x,y,z,t)$，流动是三维流动。若各空间点上的速度皆平行于某一平面，是运动参数在该平面的垂直方向无变化，令 z 轴垂直于该平面，则 $u_z=0,\frac{\partial u_x}{\partial z}=\frac{\partial u_y}{\partial z}=0$。运动参数只是两个空间坐标$(x,y)$和时间变量的函数$\vec{u}=\vec{u}(x,y,t)$，流动是二维流动。如水流绕过很长的圆柱体，忽略两端的影响，流动可简化为二维流动。

若运动参数只是一个空间坐标和时间变化的函数，这样的流动是一维流动。如管道和渠道内的流动，流束方向的尺寸远大于横向尺寸，流速取断面的平均速度，流动可视为一维流动$\vec{v}=\vec{v}(s,t)$。

（二）流线

1. 流线的概念　为了将流动的数学描述转换成流动图像，特引入流线的概念。所谓流线是某一瞬时无穷多流体质点运动趋势的连线。某一瞬时确定时刻流场中

所作的空间曲线，线上每一点处质点在该时刻的速度矢量都与曲线相切。

2. 流线的性质　流线是一条条光滑连续的曲线（含直线）；除了驻点和切点外，流线不能中断和产生；除了奇点外，流线不能相交和转折；流线的密疏表示流动的快慢程度，也就是表达了流速的大小；流线之间夹角的大小，表明流动变化的快慢程度，也就是流线的弯曲程度表示流动变化的快慢程度。通过对流动的分类可知，恒定流因各空间点上速度矢量不随时间变化，所以流线的形状和位置不随时间变化；非恒定流一般地说流线随时间变化。均匀流因质点速度的方向和大小都不随位移而变化，所以均匀流的流线是相互平行的直线，同一流线上各点的流速相等。因此，从图像上看，流线为平行直线的流动是均匀流。

流线的性质：

（1）同一时刻的不同流线，不能相交。根据流线定义，在交点的液体质点的流速向量应同时与这两条流线相切，即一个质点不可能同时有两个速度向量。

（2）流线不能是折线，而是一条光滑的曲线。流体是连续介质，各运动要素是空间的连续函数。

（3）流线簇的疏密反映了速度的大小。对不可压缩流体，元流的流速与其过水断面面积成反比。

3. 流线方程　根据流线的定义，可直接得出流线的微分方程。设 t 时刻，在流线上某点附近取微元流段矢量 $d\vec{r}$，$\vec{u}$ 为该点的速度矢量，两者方向一致：

$$d\vec{r}\times\vec{u}=0 \tag{17-21}$$

上式可写为：

$$\frac{dx}{u_x}=\frac{dy}{u_y}=\frac{dz}{u_z} \tag{17-22}$$

公式 17－22 包括两个独立方程，式中 u_x，u_y，u_z 是空间坐标 x，y，z 和时间 t 的函数。因为流线是对同一时刻而言，所以微分方程中，时间 t 是参变量，在积分求流线方程时作为常数。

4. 迹线方程　迹线是指某一质点在某一时段内的运动轨迹线。流体质点在某一时段的运动轨迹称为迹线。由运动方程：

$$\left.\begin{aligned} dx&=u_x dt\\ dy&=u_y dt\\ dz&=u_z dt \end{aligned}\right\} \tag{17-23}$$

便可得到迹线的微分方程：

$$\frac{dx}{u_x}=\frac{dy}{u_y}=\frac{dz}{u_z}=dt \tag{17-24}$$

式中：　时间 t 是自变量；

　　x，y，z——t 的因变量。

流线和迹线是两个不同的概念，但在恒定流中，流线不随时间变化，流线上的质点继续沿流线运动，此时流线和迹线在几何上是一致的，两者重合。

三、连续性方程

连续性方程是流体力学基本方程之一，是质量守恒原理的流体力学表达式。

连续性微分方程：在流场中取微小直角六面体空间为控制体，正交的三个边长 dx, dy, dz，分别平行于 x, y, z 坐标轴。控制体是流场中划定的空间，形状、位置固定不变，流体可不受影响地通过。

dt 时间 x 方向流出与流入控制体的质量差，即 x 方向净流出质量为：

$$\begin{aligned}\Delta M_x &= \left[\rho u_x + \frac{\partial(\rho u_x)}{\partial x}dx\right]dydzdt - \rho u_x dydzdt \\ &= \frac{\partial(\rho u_x)}{\partial x}dxdydzdt\end{aligned} \quad (17-25)$$

同理，y、z 方向的净流出质量：

$$\Delta M_y = \frac{\partial(\rho u_x)}{\partial y}dxdydzdt \quad (17-26)$$

$$\Delta M_z = \frac{\partial \rho u_z}{\partial z}dxdydz \quad (17-27)$$

dt 时间控制体的总净流出质量：

$$\Delta M_x + \Delta M_y + \Delta M_z = \left[\frac{\partial(\rho u_x)}{\partial x} + \frac{\partial(\rho u_y)}{\partial y} + \partial\frac{(\rho u_z)}{\partial z}\right]dxdydzdt \quad (17-28)$$

流体是连续介质，质点间无空隙，根据质量守恒原理，dt 时间控制体的总净流出质量必等于控制体内由于密度变化而减少的质量，即

$$\left[\frac{\partial(\rho u_x)}{\partial x} + \frac{\partial(\rho u_y)}{\partial y} + \frac{\partial(\rho u_z)}{\partial z}\right]dxdydzdt = -\frac{\partial \rho}{\partial t}dxdydz \quad (17-29)$$

化简得：

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial(\rho u_x)}{\partial x} + \frac{\partial(\rho u_y)}{\partial y} + \frac{\partial(\rho u_z)}{\partial z} = 0 \quad (17-30)$$

或

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + div(\rho \vec{u}) = 0 \quad (17-31)$$

公式 17－30 或公式 17－31 是连续性微分方程的一般形式。

对于均质的不可压缩流体，密度 ρ=常数，公式(17－30)化简为：

$$\frac{\partial u_x}{\partial x} + \frac{\partial u_y}{\partial y} + \frac{\partial u_z}{\partial z} = 0 \quad (17-32)$$

按场论的定义，速度场的散度 $div(\vec{u}) = \frac{\partial u_x}{\partial x} + \frac{\partial u_y}{\partial y} + \frac{\partial u_z}{\partial z}$，所以，不可压缩流体的连续性微分方程可表示为：

$$-div\vec{u} = 0 \quad (17-33)$$

连续性微分方程是 1755 年欧拉首先建立的，是质量守恒原理的流体力学表达式(微分形式)。因此，是控制流体运动的基本微分方程式。

第七节　流体动力学基础

连续性微分方程是控制流体运动的运动学方程，还需建立控制流体运动的动力

学方程，这就是流体的运动微分方程。

一、理想流体运动微分方程

在运动的理想流体中，取微小平行六面体（质点），正交的三个边长 dx，dy，dz，分别平行于 x，y，z 坐标轴。设六面体的中心点 o'，速度 $\vec{u}$ 压强 p，分析该微小六面体 x 方向的受力和运动情况。

1. 表面力　理想流体内不存在切应力，只有压强。x 方向受压面（abcd 面和 a′b′c′d′面）形心点的压强为：

$$p_M = p - \frac{1}{2}\frac{\partial p}{\partial x}dx \tag{17-34}$$

$$p_N = p + \frac{1}{2}\frac{\partial p}{\partial x}dx \tag{17-35}$$

受压面上的压力为：

$$P_M = p_M dydz \tag{17-36}$$

$$P_N = p_N dydz \tag{17-37}$$

2. 质量力

$$F_{Bx} = X\rho dxdydz \tag{17-38}$$

由牛顿第二定律　$\sum F_x = m\dfrac{du_x}{dt}$，得：

$$\left[\left(p - \frac{1}{2}\frac{\partial p}{\partial x}dx\right) - \left(p + \frac{1}{2}\frac{\partial p}{\partial x}dx\right)\right]dydz + X\rho dxdydz = \rho dxdydz\frac{du_x}{dt}$$，化简得：

$$\left.\begin{aligned} X - \frac{1}{\rho}\frac{\partial p}{\partial x} &= \frac{du_x}{dt} \\ Y - \frac{1}{\rho}\frac{\partial p}{\partial y} &= \frac{du_y}{dt} \\ Z - \frac{1}{\rho}\frac{\partial p}{\partial z} &= \frac{du_z}{dt} \end{aligned}\right\} \tag{17-39}$$

将加速度项展成欧拉法表达式

$$\left.\begin{aligned} X - \frac{1}{\rho}\frac{\partial p}{\partial x} &= \frac{\partial u_x}{\partial t} + u_x\frac{\partial u_x}{\partial x} + u_y\frac{\partial u_x}{\partial y} + u_z\frac{\partial u_x}{\partial z} \\ Y - \frac{1}{\rho}\frac{\partial p}{\partial y} &= \frac{\partial u_y}{\partial t} + u_x\frac{\partial u_y}{\partial x} + u_y\frac{\partial u_y}{\partial y} + u_z\frac{\partial u_y}{\partial z} \\ Z - \frac{1}{\rho}\frac{\partial p}{\partial z} &= \frac{\partial u_z}{\partial t} + u_x\frac{\partial u_z}{\partial x} + u_y\frac{\partial u_z}{\partial y} + u_z\frac{\partial u_z}{\partial z} \end{aligned}\right\} \tag{17-40}$$

用矢量表示为：

$$\vec{f} - \frac{1}{\rho}\nabla p = \frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + (\vec{u}\cdot\nabla)\vec{u} \tag{17-41}$$

上式即理想流体运动微分方程式，又称欧拉运动微分方程式。该式是牛顿第二定律的表达式，因此是控制理想流体运动的基本方程式。

1755 年欧拉在所著的《流体运动的基本原理》中建立了欧拉运动微分方程式（17-40），以及上一节所述的连续性微分方程式。对于理想流体的运动，含有 u_x，u_y，u_z 和 p 四个未知量，因此，欧拉运动微分方程和连续性微分方程奠定了理想流体动力学的理论基础。

二、黏性流体运动微分方程

一切实际流体都具有黏性，理想流体运动微分方程存在局限。为此需要建立黏性流体的运动微分方程，本书不做详细推导，仅从物理概念上做简要说明。

（一）黏性流体的动压强

理想流体因无黏滞性，运动时不出现切应力，只有法向应力，即动压强(dynamic pressure) p。用类似分析流体静压强特性的方法，便可证明任一点动压强的大小与作用面的方位无关，是空间坐标和时间变量的函数，即

$p=p(x,y,z,t)$，公式(17－18)。

黏性流体的应力状态和理想流体不同，由于黏性作用，运动时出现切应力，使任一点的法向应力的大小与作用面的方位有关。如以应力符号的第一个下角标表示作用面的方位，第二个角标表示应力的方向，则法向应力 $p_{xx}\neq p_{yy}\neq p_{zz}$，进一步研究证明，同一点任意三个正交面上的法向应力之和都不变，即

$$p_{xx}+p_{yy}+p_{zz}=p_{\xi\xi}+p_{\eta\eta}+p_{\zeta\zeta} \tag{17－42}$$

据此，在黏性流体中，把某点三个正交面上的法向应力的平均值定义为该点的动压强以 p 表示：

$$p=\frac{1}{3}(p_{xx}+p_{yy}+p_{zz}) \tag{17－43}$$

如此定义，黏性流体的动压强也是空间坐标和时间变量的函数：

$$p=p(x,y,z,t) \tag{17－44}$$

（二）应力和变形速度的关系

黏性流体的应力与变形速度有关，其中法向应力与线变形速度有关，切应力则与角变形速度有关。

流动中某点的动压强 p 是过该点三个相互正交平面上法向应力的平均值，同某一平面上的法向应力有一定差值，称为附加法向应力，以 p'_{xx}，p'_{yy}，p'_{zz}。表示，它是流体微团在法线方向上发生线变形(伸长或缩短)引起的。

$$\left.\begin{aligned} p_{xx}&=p+p'_{xx}=p-2\mu\frac{\partial u_x}{\partial x}\\ p_{yy}&=p+p'_{yy}=p-2\mu\frac{\partial u_y}{\partial y}\\ p_{zz}&=p+p'_{zz}=p-2\mu\frac{\partial u_z}{\partial z}\end{aligned}\right\} \tag{17－45}$$

切应力与角变形速度的关系，在简单剪切流动中符合牛顿内摩擦定律 $\tau=u\dfrac{\mathrm{d}u}{\mathrm{d}y}$，将牛顿内摩擦定律推广到一般空间流动，得出：

$$\left.\begin{aligned} \tau_{yz}&=\tau_{zy}=\mu\left(\frac{\partial u_z}{\partial y}+\frac{\partial u_y}{\partial z}\right)\\ \tau_{zx}&=\tau_{xz}=\mu\left(\frac{\partial u_x}{\partial z}+\frac{\partial u_z}{\partial x}\right)\\ \tau_{xy}&=\tau_{yx}=\mu\left(\frac{\partial u_y}{\partial x}+\frac{\partial u_x}{\partial y}\right)\end{aligned}\right\} \tag{17－46}$$

（三）**黏性流体运动微分方程**

采用类似于推导理想流体运动微分方程式(17－39)的方法，取微小平行六面体，根据牛顿第二定律建立以应力(包括切应力)表示的运动微分方程式，并以公式(17－45)、式(17－46)代入整理，使得到黏性流体运动微分方程：

$$\left.\begin{aligned}X-\frac{1}{\rho}\frac{\partial p}{\partial x}+v\,\nabla^2 u_x=\frac{\partial u_x}{\partial t}+u_x\frac{\partial u_x}{\partial x}+u_y\frac{\partial u_x}{\partial y}+u_z\frac{\partial u_x}{\partial z}\\ Y-\frac{1}{\rho}\frac{\partial p}{\partial y}+v\,\nabla^2 u_y=\frac{\partial u_y}{\partial t}+u_x\frac{\partial u_y}{\partial x}+u_y\frac{\partial u_y}{\partial y}+u_z\frac{\partial u_y}{\partial z}\\ Z-\frac{1}{\rho}\frac{\partial p}{\partial z}+v\,\nabla^2 u_z=\frac{\partial u_z}{\partial t}+u_x\frac{\partial u_z}{\partial x}+u_y\frac{\partial u_z}{\partial y}+u_z\frac{\partial u_z}{\partial z}\end{aligned}\right\}\qquad(17-47)$$

用矢量表示为：
$$\vec{f}+\frac{1}{\rho}\nabla p+v\,\nabla^2\vec{u}=\frac{\partial\vec{u}}{\partial t}+(\vec{u}\cdot\nabla)\vec{u}\qquad(17-48)$$

式中： $\nabla^2=\frac{\partial^2}{\partial x^2}+\frac{\partial^2}{\partial y^2}+\frac{\partial^2}{\partial z^2}$——拉普拉斯(Laplace)算子。

自欧拉提出理想流体运动微分方程以来，法国工程师纳维(Claude. Louis. Marie. Henri. Navier，1785～1836年，法国力学家、工程师)和英国数学家斯托克斯(G. Stokes，1819～1903)等人经过近百年的研究，最终完成现在形式的黏性流体运动微分方程，又称为纳维-斯托克斯方程(简写为N-S方程)。N-S方程表示作用在单位质量流体上的质量力、表面力(压力和黏性力)和惯性力相平衡。由N-S方程式和连续性微分方程式组成的基本方程组，原则上可以求解速度场 u_x，u_y，u_z 和压强场 P，可以说黏性流体的运动分析，归结为对N-S方程的研究。

三、流函数

（一）**流函数的表达式**

对于平面运动，有连续性微分方程$\frac{\partial u_x}{\partial x}+\frac{\partial u_y}{\partial y}=0$，移项得$\frac{\partial u_x}{\partial x}=-\frac{\partial u_y}{\partial y}$根据曲线积分定理，前式是表达式 $u_x\mathrm{d}y-u_y\mathrm{d}x$ 成为某一函数 $\psi(x,y)$ 的全微分的必要和充分条件：

$$\mathrm{d}\psi=u_x\mathrm{d}y-u_y\mathrm{d}x\qquad(17-49)$$

因为
$$\mathrm{d}\psi=\frac{\partial\psi}{\partial x}\mathrm{d}x+\frac{\partial\psi}{\partial y}\mathrm{d}y\qquad(17-50)$$

所以
$$u_x=\frac{\partial\psi}{\partial x},u_y=-\frac{\partial\psi}{\partial y},\qquad(17-51)$$

函数 $\psi(x,y)$ 称为流函数。由流函数的引出条件可知，凡是不可压缩流体的平面的流动，连续性微分方程成立，不论无漩流动或有漩流动，都存在流函数，而只有无漩流动才有速度势，可见流函数比速度势更具有普遍意义。

流函数具有以下性质：

(1) 流函数的等值线是流线

证明：流函数值相等 $\psi=c$，$\mathrm{d}\psi=0$，由式得流函数等值线方程 $u_x\mathrm{d}y-u_y\mathrm{d}x=0$，则：

$$\frac{dx}{u_x}=\frac{dy}{u_y} \tag{17-52}$$

上式即平面流动的流线方程，流函数的等值线是流线，给流线函数以不同值，便得到流线族。

（2）两条流线的流函数的差值，等于通过该两流线间的单宽流量：

$$\begin{aligned} dq &= u_n dl \\ &= [u_x\cos(n,x)+u_y\cos(n,y)]dl \\ &= \left[u_x\frac{dy}{dl}+u_y\left(-\frac{dx}{dl}\right)\right]dl \\ &= u_x dy - u_y dx = d\psi \end{aligned} \tag{17-53}$$

$$q=\int_{q_1}^{q_2} dq=\int_{\psi_1}^{\psi_2} d\psi=\psi_2-\psi_1 \tag{17-54}$$

这一性质也可表述为：平面流动中，通过任一曲线的单宽流量，等于该曲线两端流函数的差值。

（3）平面无漩流动的等流函数线（流线）与等势线正交。

证明：对于平面无漩流动，同时存在速度势函数和流函数，由等流函数线方程：

$$d\psi=u_x dy-u_y dx=0 \tag{17-55}$$

某一点的斜率

$$m_1=\frac{dy}{dx}=\frac{u_y}{u_x} \tag{17-56}$$

由等势线方程

$$d\varphi=u_x dx+u_y dy=0 \tag{17-57}$$

同一点等势线斜率

$$m_2=\frac{dy}{dx}=-\frac{u_x}{u_y} \tag{17-58}$$

$$m_1 m_2=\frac{u_y}{u_x}\left(-\frac{u_x}{u_y}\right)=-1 \tag{17-59}$$

等流函数线与等势线正交，故等势线也就是过流断面线。

（4）平面无漩流动，流函数是调和函数。

证明：因为平面无漩流动：

$$\omega_z=\frac{1}{2}\left(\frac{\partial u_y}{\partial x}-\frac{\partial u_x}{\partial y}\right)=0 \tag{17-60}$$

则

$$\frac{\partial u_y}{\partial x}-\frac{\partial u_x}{\partial y}=0$$

得 $u_x=\frac{\partial\psi}{\partial y}, u_y=-\frac{\partial\psi}{\partial x}$ 带入上式，得

$$\frac{\partial^2\psi}{\partial x^2}+\frac{\partial^2\psi}{\partial y^2}=0 \tag{17-61}$$

即

$$\nabla^2\psi=0$$

平面无漩流动的流函数满足拉普拉斯方程，是调和函数。

式中：$\nabla^2=\frac{\partial^2}{\partial x^2}+\frac{\partial^2}{\partial y^2}$——拉普拉斯算子

$$\left.\begin{aligned}\frac{\partial\varphi}{\partial x}=\frac{\partial\psi}{\partial y}\\ \frac{\partial\varphi}{\partial y}=-\frac{\partial\psi}{\partial x}\end{aligned}\right\}\tag{17-62}$$

式即柯西-黎曼条件。φ,ψ 满足拉普拉斯方程和柯西-黎曼条件，是一对共轭调和函数。

（二）**漩流**

流体绕固定点逆时针作圆周运动，且速度与圆周半径成反比的流动称为漩流。把坐标原点置于环流中心，则

速度场
$$u_r=0\tag{17-63}$$

$$u_\theta=\frac{\Gamma}{2\pi}r\tag{17-64}$$

式中：Γ 为不随半径变化的常数，称为漩流强度，$\Gamma>0$

速度势
$$\varphi=\frac{\Gamma}{2\pi}\theta\tag{17-65}$$

流函数
$$\psi=-\frac{\Gamma}{2\pi}\ln r\tag{17-66}$$

等势线方程
$$\varphi=c\tag{17-67}$$

$$r=c\tag{17-68}$$

式中：等势线是以 o 点引出的射线。

流线方程
$$\psi=c\tag{17-69}$$

$$\theta=c\tag{17-70}$$

式中：流线是由 o 点为圆心的同心圆。

以直角坐标系表示：

$$\varphi(x,y)=\frac{\Gamma}{2\pi}\ln\arctan\frac{y}{x}\tag{17-71}$$

$$\psi(x,y)=-\frac{\Gamma}{2\pi}\ln\sqrt{x^2+y^2}\tag{17-72}$$

（三）**涡流**

流体绕固定点顺时针作圆周运动，且速度与圆周半径成反比的流动称为涡流。把坐标原点置于环流中心，则

速度场
$$u_r=0,u_\theta=\frac{\Gamma}{2\pi}r;$$

式中：Γ 为不随半径变化的常数，称为涡流强度，$\Gamma>0$。

速度势
$$\varphi=-\frac{\Gamma}{2\pi}\theta;$$

流函数
$$\psi=\frac{\Gamma}{2\pi}\ln r$$

等势线方程 $\varphi=c$，$r=c$，等势线是以 o 点引出的射线。

流线方程 $\psi=c$，$\theta=c$，流线是由 o 点为圆心的同心圆。

以直角坐标系表示：

$$\varphi(x,y)=-\frac{\Gamma}{2\pi}\ln\arctan\frac{y}{x} \tag{17-73}$$

$$\psi(x,y)=\frac{\Gamma}{2\pi}\ln\sqrt{x^2+y^2} \tag{17-74}$$

（郝志永）

参考文献

1 刘鹤年. 流体力学. 第 2 版. 北京：中国建筑工业出版社，2004

2 丁昀. 流体力学教案. 兰州交通大学环境学院，2006

3 Fluid Mechanics，Pijush K. Kundu，et al. Cohen and David R Dowling，Academic Press (2011)

第十八章 超声流体力学的临床应用

第一节 生物体血流的流体力学测量技术

流体力学是研究流体的机械运动规律及其应用的科学,它与一般力学和固体力学等均为力学的分支学科。流体力学的内容包括三个基本部分:流体静力学、流体运动学和流体动力学。流体静力学是研究流体(以水为代表的液体和以空气为代表的气体)在静止状态下的力学规律及其应用,它的结论对理想流体和黏性流体均适用。而流体运动学是一门研究流体的运动规律及其应用的学科;流体动力学是研究流体的运动规律与力学规律及其应用的学科。在生物体心血管系统内流动的液体主要是血液,故流体力学在生物体的应用范围主要涉及流体动力学,用于研究血液在心脏与血管的运动规律。

本章重点介绍检测血液流动的主要物理方法学,由于超声心动图可采取彩色多普勒或对比造影剂使心脏与血管内的血流显像,但是尚不能测量人体与流体力学相关的参数,本章介绍超声在流体动力学(超声流体力学,echo-dynamography)方面的临床应用经验。

一、粒子图像测速技术

近来人们运用流体力学的方法采用粒子图像测速技术(particle image velocimetry, PIV)观察和评价慢性心力衰竭患者心腔内血液流场的特征,致力于对慢性心力衰竭时的心腔内血液流体力学变化进行探索。粒子图像测速技术是一种瞬态、多点、无接触式的流体力学测速方法,能在同一瞬态记录下大量空间点上的速度分布信息,并可提供丰富的流场空间结构以及流动特性。粒子图像测速技术除向流场散布示踪粒子外,所有测量装置并不介入流场(图 18-1)。另外,粒子图像测速技术具有较高的测量精度。目前粒子图像测速方法有多种,无论何种形式的粒子图像测速技术,其速度测量都依赖于散布在流场中的示踪粒子,粒子图像测速法测速都是通过测量示踪粒子在已知很短时间间隔内的位移来间接地测量流场的瞬态速度分布。若示踪粒子有足够高的流动跟随性,示踪粒子的运动就能真实地反映流场的运动状

态。因此示踪粒子在粒子图像测速法中非常重要。

粒子图像测速技术也可结合超声心动图来研究心脏的血流结构。超声粒子图像测速技术(echocardiographic particle imaging velocimetry, E-PIV)用于分析流场结构特点;数码粒子图像测速技术(digital particle imaging velocimetry, D-PIV)通过分析影像中流场的微粒子,了解血流特点。Kheradvar 等人用 E-PIV 技术和 D-PIV 分别观察了左心腔内的涡流运动情况,并且证实左心室的涡流主要存在于舒张期,而仅仅在收缩早期残存少量涡流。

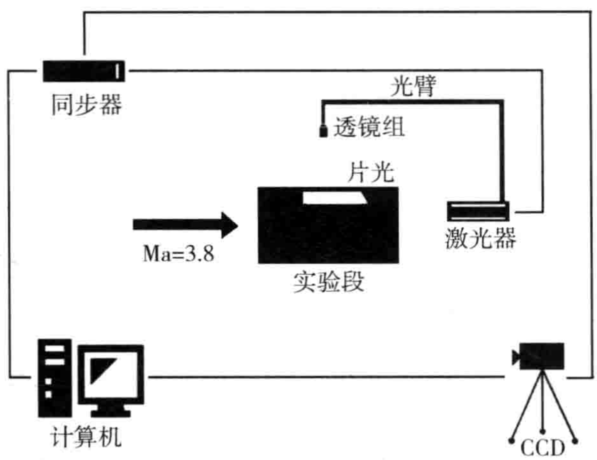


图 18-1 粒子图像测速技术系统示意图

在 D-PIV 技术中,要求在血流中注入高质量的示踪粒子,通常要求:①示踪粒子的比重尽可能与实验流体相一致;②要有足够小的尺度;③形状要尽可能圆且大小分布尽可能均匀;④有足够高的光散射效率。通常在水动力学测量中大都采用固体示踪粒子,如聚苯乙烯及尼龙颗粒、铝粉、荧光粒子等。国外已有公司专门为粒子图像测量研制出了在流体中接近上述要求的高质量固体粒子,但缺点是目前这种粒子价格非常昂贵。

二、磁共振成像测定法

基于磁共振成像(MRI)的心血管系统流体动力学技术就是以磁共振成像图像数据为基础,根据磁共振成像探测的血流速度及流量对心血管流场进行流体力学分析,并且可采用图像技术进行可视化分析。磁共振不仅能清晰显示血流图像,还能对血流进行三维形态、速度分布的定量分析。然而,磁共振成像血流成像的缺点之一就是扫描时间长,时间分辨力不理想;由于强磁场的原因,磁共振对诸如体内装有磁性金属或起搏器患者不能适用。早在 1995 年,Kim 等就用磁共振技术证实了舒张早期左心室内血流以涡流为主要运输形式。Kelvin K. L. Wong 等通过磁共振技术观察了右心房的涡流运动状态。另外,Kheradvar 和 Gharib 通过建立体外心脏模型模拟了心腔内血流运动模式,发现二尖瓣环的回缩和心室的抽吸作用等是影响心内涡流形成时间的主要因素。

三、超声流体力学测定：血流向量成像技术

血流向量成像(vector flow mapping，VFM)是一种超声血流成像技术，于2006年由日本学者Ohtsuki等提出，血流向量成像技术通过多普勒频移信息获取心腔内血液流场状态，以彩色多普勒图像为基础，通过向量图、流线图与涡流图等模式实时显示心脏内流场的分布，能对心脏的流体动力学变化进行可视化定量评价。血流向量成像技术更为细致地了解多普勒速度分布信息，从而推测血流的真实方向与速度。为实时监测心腔内血流提供了一种流体力学观察方法。

第二节　血流向量成像技术

超声血流向量成像技术原理是基于彩色多普勒成像基础，通过收集心腔内彩色多普勒血流的信号，并借助流体力学和流函数方法计算出心脏与血管腔内流场的分布，从而获得观测平面内任一质点的速度向量的大小与方向。与传统血流彩色多普勒技术相比，其优点在于获得与声束平行方向上的血流速度同时，通过流函数的运算得到与声束垂直方向上的血流速度，为研究心脏血流动力学提供了一种定性与定量分析模式。

一、血流向量成像技术的原理

血流向量成像技术的设计是基于将心脏三维流场根据声束扫描平面分解成二维平面流，并将二维平面流场看成是层流与涡流的叠加；它将真实的层流速度和涡流速度分别沿着声束方向和垂直声束方向进行矢量分解，根据声束方向的速度信息，计算出各速度的分量。根据已知基本流的流线之切线方向为速度矢量方向，获得流线后即可得到任意一点的切线方向的原理，获得了基本流的速度矢量，利用各速度分量可计算出真实流场的速度矢量。

二、血流向量成像的基本参数及成像方法

血流向量成像技术可以通过速度矢量模式、流线模式、涡流模式等显示心腔内的血流信息。速度矢量模式可以定量描述血流速度的大小和方向，通过脱机软件对心脏某一点的流速以及某一平面的流量进行测量。流线模式及涡流模式可以较好地观察心腔内的涡流情况，更具体的反映心腔内血流的流体力学变化。血流向量成像是基于观测面为一个平面，血液质点的运动是三维的方向的，观测平面上沿声束方向的速度从以下公式测得：

$$|V| = \sqrt{u^2 + v^2} \tag{18-1}$$

按照心血管血流由涡流与基本流两种组成，对速度进行分解，并且按照以下公式求解：

$$u(x,y)=u_s(x,y)+u_b(x,y) \quad (18-2)$$

$$v(x,y)=v_s(x,y)+v_b(x,y) \quad (18-3)$$

式中：v——观测平面上与声束垂直方向的速度；

u——观测平面上沿声束方向的速度；

u_s——u 的漩涡分量；

x——声束方向；

y——声束垂直方向。

对于平面运动(二维流动)微分形式的质量连续方程为：

$$\frac{\partial u}{\partial x}+\frac{\partial v}{\partial y}=0 \quad (18-4)$$

数学上这是使其成为流函数(ψ)全微分的主要条件，即

$$d\psi=-v dx+u dy \quad (18-5)$$

其中：

$$\frac{\partial \psi}{\partial y}=u \quad (18-6)$$

获得流函数

$$\psi(x,y)=\int -v dx+u dy \quad (18-7)$$

(一) **流线图**

流线图显示血流中血液质点在观测平面内的流入及流出轨迹，为数条平行但走形迂曲的等流线。流线是某瞬时的一条空间几何曲线，该曲线上任何一点的切线都和该点的微团速度方向一致。

按照流线微分方程计算：

$$\frac{dx}{u}=\frac{dy}{v}=\frac{dz}{w} \quad (18-8)$$

流线图由多条血流线条图构成，显示血液质点在观测平面内的流入及流出轨迹，为数条平行但走形迂曲的等流线，红色为起始点，黄色为终止点。在流线图像显示为一端有小红点的黄色短线群图，黄色短线倾斜方向代表血液质点方向，黄色短线长度代表血液质点的流速(图 18-2)。

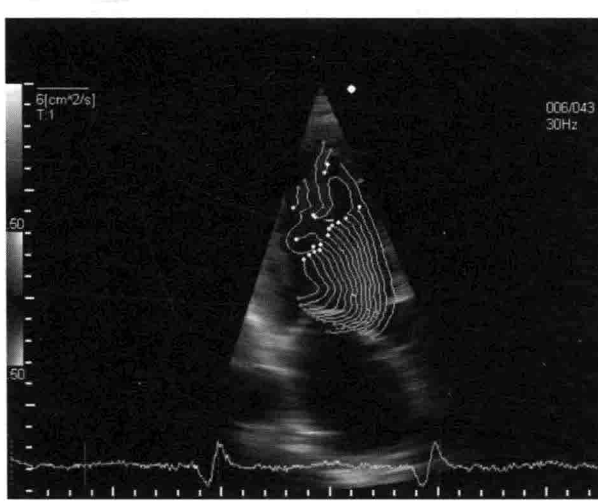


图 18-2 心尖四腔观，显示左心室腔内为数条平行但走形迂曲的等流线

式中：　x,y,z——空间坐标；

　　　w——z 轴方向上的速度。

（二）二维速度向量分布图

显示血液质点在观测平面内的二维向量速度分布情况，通常在血流向量成像的实时速度向量图像上用动态变幻的线条显示（图 18-3），线条的长度表示血流的速率；线条走向表示血流的方向，综合一起显示血流的速度与方向，称为血流的速度向量图。

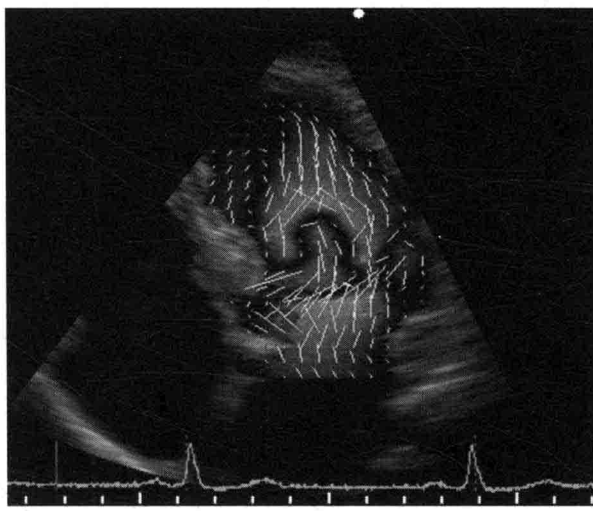


图 18-3　显示左心室腔内血液质点在观测平面内的二维向量速度分布情况

（三）局部线速度分布图

在二维彩色多普勒图像的任意部分标记取样线，得到该取样线上的血液质点的向量速度及方向。可分别显示为声束方向的速度、垂直声束方向的速度和综合向量速度。图 18-4（见插页）为左心室流出道的综合向量速度分布，可见该时相（舒张早期）自心尖至左心室流出道为递增的速度曲线。

（四）流率-时间曲线

在二维彩色多普勒图像的任意部分标记取样线，得到该取样线上的血液质点流率-时间变化曲线。图 18-5（见插页）显示左心腔内经过取样线的流率随时间变化的曲线，图中可见收缩期朝向左心室流出道（向下）的波形和舒张期朝向心尖（向上）的波形，并可见自心尖至心底部的递增规律。用像素作为基本平面，此法可用于计算流率。

第三节　血流向量成像评价正常心脏的左心室腔内流场变化

在研究各种心脏疾病状态下血液流体学变化时，首先要了解正常心脏的血液流体变化，正常人左心室心腔血流流场呈规则变化，收缩早期二尖瓣前叶下方可见从左心室流出道至主动脉逐渐增大的涡环，收缩中期及晚期涡环消失。其产生的机制与左心室腔内解剖结构和二尖瓣环铰链运动相关，左心室长轴形变的同时存在左心室后壁与相连的乳头肌向前的位移，二尖瓣环铰链样运动形成环绕平面。

正常人左心室腔血液流场在心动周期各时相有着各自不同的显著特征。Ohtsuki 和 Udesen 等报道，血流向量成像技术能观察到正常心腔内血液的流场状态，并能区分涡流和层流状态，它将涡流显示为层叠的线圈状形态，将层流显示为线条状。血流向量成像技术作为一种无创伤方法，观察到心腔内血液的流场状态，并进行定性及定量评价。Hong 等应用粒子成像测速技术也证实左心室充盈期形成的涡流有着特殊的几何形态和解剖学位置，涡流位置对于射血期血流的方向起着重要的决定性。因此，评估涡流可以更好地了解左心室功能和临床的相关性。

据文献报道，血流向量成像技术可观察到等容收缩期左心室腔内以整体涡流为主；射血早期，血流自流出道加速射入主动脉，在流入道一侧会出现短暂的小涡流，射血中、晚期心腔内涡流消失，均变为层流进入大血管；主动脉瓣关闭前瞬间，左心室内血流迅速转向心尖流动，并持续至等容舒张期结束；舒张早期通过二尖瓣口的血流在左心室内形成相对靠近二尖瓣环的小漩涡，舒张中、晚期，左心室腔内出现大的涡流。Tanaka 等研究表明，在心脏收缩早期，血液由左心室基底段向主动脉方向流动，并于二尖瓣的前叶后方生成一个加速的涡流信号。Pierrakos 对人工瓣膜等对涡流形成的影响以及左心室腔内涡流形成的机制进行了研究，分析了涡流的圈数、形态、传播速度及其产生的流体力学等指标，指出在不同心动周期中涡流出现的数目、形态与左心室舒张期充盈及收缩期射血之间存在着密切的关系，并可对心脏瓣膜功能产生影响。

（潘翠珍）

第四节　血流向量成像技术的临床应用

血流向量成像技术可评估心脏中复杂的流场状态，为评估心功能、病变程度及监测疗效提供了可靠的流体力学证据。心内血流是由心脏为实现心泵功能所发生的射血与充盈所引发的，心室壁的局部运动将会有效转换为心腔内空间压力的最佳分布，即达到最佳的充盈/泵血机械效率，最终获得心脏血流向前流动，维持人体生命状态的实际效果。目前仅用左心室的压力-容积关系来描述左心室功能，推测血流动力学的改变，实际上缺乏有效的血流动力学测量手段，更无法了解室壁力学与血流动力学的关系，血流向量成像技术可评估心脏中复杂的流场状态，为评估心功能、病变程度及监测疗效提供了可靠的流体力学证据。Tokuhisa 等应用三维数字血流模拟技术验证了血流向量成像技术是一种敏感的流场结构描述方法。Chen 等报道了血流向量成像技术可用于定量评估主动脉瓣反流。Jing 等还应用血流向量成像技术观察急性心肌缺血所致心力衰竭的舒张早期心室内流场变化。动物实验证实，血流向量成像技术能区分左心室壁各位点起搏与右心室心尖起搏导致的左心室腔内流场异常状态。

一、血流向量成像技术评价扩张型心肌病

血流向量图技术能直观地显示心腔内血流速度的矢量图，准确地反映心腔内的血流动力学变化，实时显示左心室内血流结构，对于评价心腔内不同心脏功能状态下血流动力学异常有重要作用。应用超声血流成像技术评价扩张型心肌病患者左心室血流状态变化，结果表明扩张型心肌病患者心腔内血流速度明显低于正常人。且有文献报道扩张型心肌病患者收缩早期在左心室心尖区可见巨大涡流环，超声造影显示扩张型心肌病患者左心室漩涡增大，其左心室漩涡储能降低。也有作者提出，扩张型心肌病心室内涡流的存在时间延长，左心室血流缓慢与能量耗散增多可能是扩张型心肌病患者左心室内附壁血栓形成的原因之一。

二、血流向量成像技术评价房间隔缺损分流

房间隔缺损的发病率占先天性心脏病的 20％～40％，Ⅱ孔型房间隔缺损占其中的 75％。Ⅱ孔型房间隔系房间隔发育异常造成第二房间孔不能完全闭合，两侧心房间存在异常的沟通。Ⅱ孔型房间隔缺损一般未累及房室瓣、不造成房室瓣畸形，使双心房内血流流场的分布受房室瓣病变的影响较小，通过房间隔缺损处的血流分布较为稳定。由于右心室较左心室有更好的顺应性，通常情况下左心房的压力高于右心房，产生左向右的分流，引起右心房和右心室增大，肺动脉血流量增多。房间隔缺损的分流量直接影响到患者血流动力学的变化，与是否出现临床症状有关。目前临

床常用于评价房间隔缺损分流量的指标是QP/QS,但具有一定的局限性。当房间隔缺损患者存在轻度以上三尖瓣或肺动脉瓣反流时,肺循环量常被低估。同理,轻度以上二尖瓣和主动脉瓣的反流也会影响该数据在反映房间隔缺损分流量方面的真实性。另外,房间隔缺损患者常常可合并室间隔缺损、动脉导管未闭、肺动脉瓣狭窄、肺静脉异位引流等畸形,因此需要一种更理想的评价房间隔缺损分流量的技术。汪咏莳等应用血流向量技术评价房间隔缺损的分流量并分析分流量的影响因素,表明血流向量技术分析得到的Ⅱ孔型房间隔缺损分流量与QP/QS呈正相关,提示血流向量技术能较为真实地反映房间隔缺损的分流量大小。分流量与房间隔缺损的大小呈正相关,房间隔缺损越大其分流量也随之增大,与既往研究的结果符合,Ⅱ孔型房间隔缺损的分流量越大,左心房的收缩压越低,左、右心房间收缩压的压力差越小,可以理解为房间隔缺损的左向右分流主要出现于心房舒张期。分流量越大,左心房收缩期容量负荷越小,表现为左心房的收缩压越低。因此,房间隔缺损分流量受双心房间压力差影响的同时,也影响着双心房的压力差,最终房间隔缺损分流量与双心房间压力差的关系即是两者相互作用的结果,分流量小则分流量由压力差决定,分流量大,则分流量约束压力差。

三、血流向量成像图评价左心耳血流的变化

左心耳为近似三角形的突出部,内壁为海绵状小梁。有房颤时左心耳内最先发生血栓(可能因为左心耳是左心房突出的一个小腔,该处血流缓慢)。因此房颤患者往往有较高的发生体循环栓塞的危险,可见对左心耳血流动力学变化的研究尤其重要。赵维鹏等应用经食管超声心动图分别对窦性心律、房颤及房扑患者清晰显示左心耳结构,并应用血流向量成像技术评价各自的左心耳内血流动力学的变化,表明血流向量成像图可以以时间-流量曲线显示窦性心律、房颤及房扑患者不同的血流动力学特点。窦性心律患者其时间-流量曲线表现为左心耳内血流有节律地收缩期充盈,舒张期排空;房颤患者则表现为杂乱无章、无规律地充盈和排空;心房扑动患者虽然有节律地充盈和排空,但是在某一时段左心耳无血流变化。

(潘翠珍)

第五节　血流向量成像技术在慢性心力衰竭患者的应用

慢性心力衰竭(慢性心衰)是临床最常见疾病之一,其主要是由于心室收缩和(或)舒张功能出现障碍,致使心排血量减少,不能满足人体代谢的需要,常伴明显的静脉系统淤血、水肿。虽然人们对于慢性心力衰竭的临床诊断有了较为详细的认

识，但对慢性心力衰竭患者心腔内血流的流体力学变化知之不多。尚需要探索慢性心力衰竭患者心腔内血流的流体力学变化规律。

心脏泵血除了受心脏结构及心室壁运动、心电生理过程的影响外，心脏内流场也是重要的影响因素之一。心脏电生理和心室机械工作的共同结果最终表现为心腔内血流场的分布及其流体力学状态的动态变化过程。心脏电生理活动、机械运动与流体力学共同形成了心脏的泵功能。在心脏疾病的病程中，除了出现心脏几何结构异常外，心脏流场改变也与心脏疾病的发展密切相关，但是过去在解释心脏泵功能减低的临床病理过程中，往往忽视了流场的改变。这是由于目前研究心脏内流体力学的实验多局限于实验室血流模型的计算机模拟和数值分析，尚缺乏心功能减低临床病例的资料分析，对病理状态下人类左心室内血流结构等流体力学方面的改变知之不多。血流向量成像图技术为无创伤性的超声方法，能实时显示心脏内血流场的分布，并通过流线图模式与涡流图模式分析心脏的流场。

一、心动周期不同时相中正常人与慢性心力衰竭左心室涡流形态比较

根据心电图所显示的心动周期不同时相分析左心室涡流模式下血流的变化，可分别观察到等容收缩期（isovolumic contraction, IVCT）、快速射血期（rapid ejection, RE）、缓慢射血期（slow ejection, SE）、等容舒张期（isovolumic relaxation, IVRT）、舒张早期（early diastole, ED）、舒张中期（mid-diastole, MD）、舒张晚期（late diastole, LD）七个不同时相中左心室腔内涡流变化过程。可见正常人左心室腔内出现较大涡流运动的时相是舒张期，左心室收缩期主要流体力学现象则为泵血所致的流出道层流。

（一）正常人左心室血液流场具体变化过程

1. 等容收缩期　血液由舒张充盈向收缩射血逆转，为左心室射血做准备，此时期可观察到在左心室中上部出现较大涡流环，形态较规则，疏密较均匀，少数研究对象二尖瓣下及左心室中下部亦可见少量形态不规则的小涡流。

2. 快速射血期　等容收缩期结束后，左心室进入射血期，此时左心室的血流处于非涡流期，呈现以层流为主的流场特征，在快速射血期，多数未见明显涡流，极个别研究对象可以观察到主动脉瓣下靠近流入道一侧会出现短暂的小涡流，形态不规则，亦可观察到沿流出道分布的靠近心室壁的小涡流。

3. 缓慢射血期　血液以层流形式进入大血管，多数未见明显涡流，仅有极少数观察对象于主动脉瓣下或左心室流出道近心室壁侧见少量极小涡流。

4. 等容舒张期　左心室血液由收缩射血向舒张充盈逆转，左心室开始为充盈做准备，此时期可检测到明显的涡流图像。

5. 舒张早期　等容舒张期结束，二尖瓣开放，心脏开始舒张。在舒张早期，可以观察到在二尖瓣下前、后瓣叶处出现两个相似的小涡流环，位于前叶处的涡流环略大，出现率高，显示比较稳定，位于后叶处的涡流环略小，显示不是很稳定，常常脱失。少部分亦可见沿流入道分布的靠近心肌壁的小涡流，显示不稳定。

6. 舒张中期　左心室内的涡流逐渐增大，涡流快速向心尖方向流动，至左心室

充盈高峰期涡流形态达到最大，涡流中心多位于左心室中下部，形态规则，有时可充满整个左心室腔。

7. 舒张晚期　心房收缩时，血流再次通过二尖瓣口进入左心室，在二尖瓣下区域再次出现两个相似的小涡流环，类似舒张早期。但相对更小、环数更少，且更加不稳定，常常不能显示。此后，心脏再次进入等容收缩期，如此周而复始。

（二）慢性心力衰竭的涡流图像

在慢性心力衰竭情况下，涡流图像在心动周期各时相的变化受病变程度影响有明显差异，其大体规律有如下变化（图 18－6）：

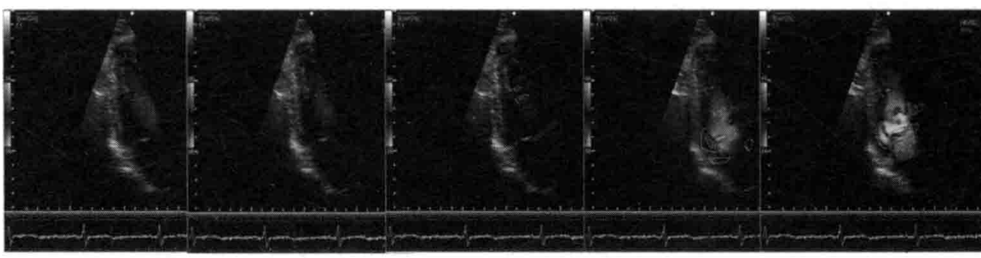


图 18－6　慢性心衰心动周期各时相的左心室的涡流图像变化

1. 等容收缩期　慢性心力衰竭组涡流图像大多充满整个左心室腔，可为数个从二尖瓣下至左心室腔相连套叠的涡流环，形态不规则，疏密不均匀。个别病例心尖段出现局部小涡流，而正常对照组等容收缩期涡流大多位于左心室中上部，靠近二尖瓣瓣口，形态较规则，疏密较均匀。

2. 快速射血期　慢性心力衰竭组涡流图像自主动脉瓣口沿左心室流出道至心尖均可见，而正常对照组多数未见明显涡流，少数位于主动脉瓣下靠近流入道一侧可见涡流图像。

3. 缓慢射血期　慢性心力衰竭组主动脉瓣口涡流消失，左心室流出道和心尖部仍可见涡流，正常对照组绝大部分受检者未见涡流，仅极个别主动脉瓣下或左心室流出道近心室壁侧见少量极小涡流。

4. 等容舒张期　慢性心力衰竭组与正常对照组该时相均未见明显涡流。

5. 舒张早期　慢性心力衰竭与正常对照组均在二尖瓣口产生小涡流图像，但慢性心力衰竭组图像位置及形态显示不稳定。

6. 舒张中期　左心室腔可见较大的涡流图像，慢性心力衰竭涡流图像形态不规则，疏密不均。对照组疏密度较均匀，形态规则，涡流中心位于左心室腔中上部中央。

7. 舒张晚期　慢性心力衰竭组为从舒张中期延续至此的较大涡流，而正常对照组仅二尖瓣下出现小涡流。

（高　一）

二、慢性心力衰竭患者左心室涡流特点

采用血流向量成像技术检测慢性心力衰竭患者左心室内流场的变化，且探讨其与左心室收缩功能之间的关系。选取慢性心力衰竭组患者($n=29$)与正常对照组($n=30$)为研究对象。使用涡流图的显示模式分析心尖三腔观左心室动态彩色多普勒血流，从涡流角度观察慢性心力衰竭患者的心脏流场，等容收缩期慢性心力衰竭组涡流图像大多充满整个左心室腔，可为数个从二尖瓣下至左心室腔相连套叠的涡流环，形态不规则，疏密不均匀。个别病例心尖段出现局部小涡流，而正常对照组等容收缩期涡流大多位于左心室中上部，靠近二尖瓣瓣口，形态较规则，疏密较均匀；快速射血期慢性心力衰竭组涡流图像自主动脉瓣口沿左心室流出道至心尖均可见，而正常对照组多数未见明显涡流，少数位于主动脉瓣下靠近流入道一侧可见涡流图像；缓慢射血期慢性心力衰竭组主动脉瓣口涡流消失，左心室流出道和心尖部仍可见涡流。正常对照组绝大部分受检者未见涡流，仅极个别主动脉瓣下或左心室流出道近心室壁侧见少量极小涡流；舒张早期慢性心力衰竭患者与正常对照组均在二尖瓣口产生小涡流图像，但慢性心力衰竭组图像位置及形态显示不稳定；舒张中期于左心室腔可见较大的涡流图像(图 18-7，见插页)，慢性心力衰竭患者涡流图像形态不规则，疏密不均，而正常对照组疏密度较均匀，形态规则，涡流中心位于左心室腔中上部中央；舒张晚期，慢性心力衰竭组为从舒张中期延续至此的较大涡流，而正常对照组仅二尖瓣下出现小涡流。

观察到慢性心力衰竭患者左心室主涡流横径较对照组显著增大，平均(41 ± 12) mm∶(23 ± 18)mm($P<0.01$)，提示慢性心力衰竭状态下的左心室主涡流为一个体积大、自身流速缓慢的漩涡体，缓慢向左心室出口传播(propagation)，这有别于正常人左心室主涡流体积相对较小、自身流动速度较快的流场特征。血液属非牛顿流体，血流内部存在黏弹性切应力，生理状态左心室涡流的主要作用是形成一种“团注”效应，有利于左心室血液大量快速地由心尖区流向左心室流出道。Mortez 等研究亦证明，在生理范围内，左心室内形成涡流在一定程度上有助于在心室内形成血流的压力梯度，促进心脏有效射血。

左心室射血时左心室的涡流消散，血液呈层流泵入主动脉。慢性心力衰竭时，射血层流时间间期较对照组显著缩短。慢性心力衰竭组左心室功能降低时，左心室层流时间间期在一定程度上反映了左心室实际射血效率的减低。涡流期可视为射血前期，慢性心力衰竭组左心室功能降低时，射血层流时间间期较对照组显著缩短($P<0.01$)。慢性心力衰竭时，左心室涡流时间间期较对照组显著延长($P<0.01$)，表示左心室舒张充盈储备时间较长。相对于正常人的射血过程呈现快速、高效的特点，慢性心力衰竭左心室的涡流横径增大、涡流边缘血流流速减慢、收缩期层流时间间期减低，涡流时间间期延长等血流参数均是左心室射血功能减低的流体力学特征。

实验还证实，慢性心力衰竭患者左心室内主涡流大小与左心室重构相关。提示患者左心室重构时，左心室主涡流增大可能是由于左心室扩大所致。主涡流横径与左心室舒张期末容积呈正相关(r 值$=0.58$)，与左心室 EF 呈负相关(r 值$=$

－0.61)。提示慢性心力衰竭状态下，由于左心室收缩乏力、收缩不同步以及心室重构造成的几何结构改变，使得涡流大小及持续时间延长，涡流内部血流动能消耗增加，共同使左心室泵功能进一步降低。从超声流体动力学的观点来看同步化治疗心力衰竭的问题，提示同步化治疗旨在减小涡流的大小、减少涡流形成时间、加速左心室涡流的传播、延长有效射血的层流时间。

（陈伟冬　高　一）

三、涡流强度测定慢性心力衰竭患者左心室涡流

涡流强度(vortex intensity，VI)是指单位面积上的涡流血流量，它反映了涡流运动的强弱与涡流能量的大小。涡流强度的计算公式：

涡流强度（单位，s^{-1}）＝最大涡流容积（Q_{max}，单位 cm^2/s）/涡流半横截面积（HVA，单位 cm^2）。

涡流强度的计算公式及原理：定义流函数的最大值为涡流的最大流量。在流函数中，该区域的流量大于一般的最大流量，这个区域就定义为 1/2 涡流面积（图 18－8）。涡流强度就是单位面积上的最大涡流量，它的数值大小对应的反映了涡流的运动强弱。在正常人左心室心腔内高速旋转，能高效运送血流至左心室流出道；而慢性心力衰竭患者左心室内涡流环松散，旋转强度低，不能有效传递血流。这也是慢性心力衰竭患者左心室射血分数减低的一个重要原因。慢性心力衰竭组的涡流强度明显较正常人减低，慢性心力衰竭患者（27.29±14.50）s^{-1} vs. 对照组（56.50±21.45）s^{-1}（$P<0.001$）。

涡流在左心室收缩期时能量消散，而在舒张过程中利用获得的能量完成血流的传递。VI 则是评价心脏血流运输效能的一个定量指标。

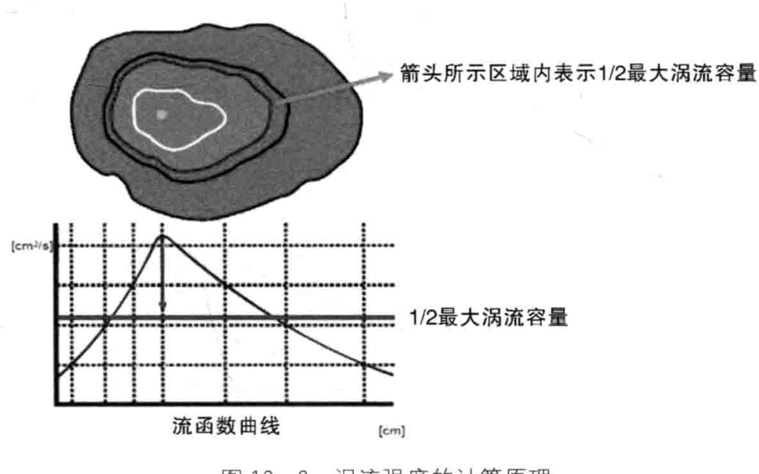


图 18－8　涡流强度的计算原理

涡流强度＝最大涡流量/1/2 涡流面积

（高　一　陈伟冬）

第六节　超声流体力学法测定左心室流入血流速度阶差

左心室于快速充盈期在主动松弛与快速充盈的共同作用下，内部产生了很小的压力阶差，即左心室内血流的平均压力阶差（intraventricular pressure gradients，IVPG）。这是1979年由Ling在动物实验中首先发现的。动物实验证实，舒张早期二尖瓣开放后，左心室舒张充盈最先发生于心尖部，此时心尖部的压力最低；血流经心底穿越整个左心室，向心尖部传播，故左心室充盈最先发生于心尖部，然后才在心底部出现充盈，从而产生压力梯度。左心室舒张血流由二尖瓣口向整个心室心尖方向的流动，并以涡流方式传播，由左心室血流的传播向量（the propagation of vortex）所主导，在舒张期形成了涡流中心区的最大血流速度传播。IVPG对于维持左心室有效充盈是非常重要的，也是心肌缺血及病变的一个敏感标志，但用常规超声影像学方法不易测得。利用血流向量技术具有同步显示左心室心底部、中部与心尖部血液流动的影像学功能，通过实时测定左心室各部的流入血流速度，推算左心室流入血流的速度梯度，以此作为寻找左心室内流入血流压力阶差的线索，用于评估病理状态的左心室舒张功能。

可用血流向量成像技术同步显示左心室心底部与心尖部流入血流速度分布，计算出心底部与心尖部之间的速度阶差。测得正常人心尖部的血流速度（18.62±4.79）cm/s与二尖瓣口的血流速度（49.28±12.36）cm/s相差较大，慢性心力衰竭组与高血压组的流速阶差均较对照组显著减低，对照组为（79.95±9.88）cm/s vs. 慢性心力衰竭组为（40.35±6.80）cm/s，高血压组为（48.50±6.03）cm/s（$P<0.001$）。提示病理状态的左心室内向心尖部的流动减慢，其流体传播速率缓慢，左心室的舒张抽吸作用减低或消失。测量左心室血流速度梯度较常规多普勒超声方法更能反映左心室舒张功能的细微变化。将左心室内流线与涡流等力学理论应用于估测左心室的舒张功能中。

据Nakamura等报道，左心室内涡流会影响流入血流的分布。Hong等应用粒子成像测速技术对心功能不全患者的左心室血液流场的变化进行了研究，通过比较左心室腔内收缩期流场变化的特点，发现心力衰竭患者收缩早期涡流持续时间增加，左心室流出道至心尖部的速度阶差降低。心脏任何形态和功能的改变，均可致左心室腔内血液流体动力学出现较大的变化。提示病理状态的左心室向心尖部的流动减慢，其流体传播速率缓慢，左心室的舒张抽吸功能消失，导致IVPG减小。在临床实际应用中，Rovner等报道了无创伤性测量梗阻性肥厚型心肌病患者酒精消融室间隔术前后IVPG，发现解除了左心室流出道梗阻后，改善舒张期的抽吸力，成为观察肥厚型心肌病左心室功能改善的指标之一。

目前关于左心室流入血流梯度的研究大多为计算机模拟实验，尽管计算机模拟实验很有用处，但是临床需要实际的检测方法，而血流向量成像技术正是这种有效的测定工具。目前虽多使用彩色 M 型超声测定左心室血流传播率估测左心室舒张功能，来弥补脉冲多普勒超声的不足，但是 Greenberg 等曾经尝试用彩色 M 型超声方法估测左心室流入道至心尖的 IVPG，由于彩色 M 型超声受一维取样线的限制，所以不易精确测得左心室血流传播率，具有测值变异较大、重复性较差的缺点。

IVPG 对于维持左心室的有效充盈是非常重要的，动物实验中结扎冠状动脉左前降支后 IVPG 就消失；IVPG 在正性肌力药物作用下增高，使用负性肌力药物则减低。过去认为 IVPG 仅因心腔内血流动力与心肌黏弹性共同作用所产生，或由左心室壁收缩期存储的能量反弹所造成。目前经大量实验研究认为，IVPG 是左心室舒张期传播血流与左心室几何形状变化之间、流入血流与左心室弛缓、顺应性之间复杂的共同作用所形成的。此外，左心室舒张时间常数（τ）、解旋率、IVPG 均参与了舒张期的活动，具体机制目前尚不完全清晰，有待于进一步研究。

（陈　明　金佳美）

第七节　血流向量成像技术的局限性

一、血流向量成像图技术的缺陷

首先，血流向量成像技术仍然需要脱机分析。将多普勒速度分布进行彩色编码获得彩超图像，并导入工作站进行脱机分析的过程中，部分高速血流信号产生多重混迭，导致这部分信息丢失，而一些低速信号有时也不能完全显示，使得血流向量成像技术测量一些高速和低速血流信号时往往降低其准确性。此外，脱机分析过程较费时，不利于常规临床应用。其次，从现有的 VFM 原理可以看出，目前该技术主要针对二维平面流场进行流体力学分析，距离真正的三维流场的分析还具有一定的距离。当观察区内的血流速度超过奈奎斯特（Nyquist）频率极限时，多普勒图像上血流信号表现为花色湍流，使血流向量成像图难以对高速血流的流场进行评价。血流向量成像的基础是二维多普勒图像，获得的量化参数来自二维平面信息分析处理的结果，如能融入三维超声心动图技术，在立体三维空间上分析心腔内血流流场的变化，可进一步提高对心脏血流动力学的认识。

二、血流向量成像技术存在的问题及发展趋势

人体循环系统是一个复杂的生理系统，由心脏、动脉和毛细血管组成。心脏是血液泵。心脏每年收缩约 3600 万次，泵出约 300 万升血液。血管在各种不同条件下

源源不断地输送着维持生命的血液。血液同血管周围组织进行质量和能量交换。整个循环系统是一个“工程奇迹”。由于循环系统具有重要的生理病理意义，又包含着许多力学问题，因此循环系统流体动力学长期以来成为生物力学中最活跃的分支。心脏是整个循环系统的中枢，故心脏的流体力学研究也就成为了重中之重。

在心脏电机械收缩偶联过程中，正常心脏的心电活动在先，心肌的机械活动紧跟于后，通过心电信号的传播，各部位心肌的机械活动与之逐一响应。正常人心脏做到了心脏收缩或舒张都是略有先后，左心室收缩期血流由心尖部向心底部传播，舒张期左心室收缩期血流由心底部向心尖部传播。表明心壁力学与流场紧密相关，十分有助于心腔内血流的流出及流入。与不分先后次序的心泵模型作比较，节省了流入与泵出血流的能量。心脏各处的心肌处于按电传导顺序同步活动，协同产生心搏输出。对心力衰竭患者实施的同步化治疗，从理论上能改善心腔内涡流的形成与传递，提高心脏运动的效率。

总之，从发展的眼光看，血流向量成像图技术提供了在体评价心血管系统流体力学状况的工具，血流向量成像图技术能显示心内流场的活动，可应用于研究血流结构与血流动力学的关系，研究搏动中的心脏结构的力学事件与血流的关系，观察研究流场与心壁力学之间的关系，研究流场与泵血及抽吸功能的关系，也可应用于研究流场与心肌的不同步的关系。心脏的功能测定还应包括左心室流场评价的内容，病理状态左心室的几何结构改变，会降低左心室的射血与充盈效率。血流向量成像图技术是客观、准确评价心功能系统整体功能变化的一个有效方法之一，为实现腔内血流实时测量、准确定位、血流向量成像图技术将提供各种流体力学定量分析参数，满足心血管疾病临床与科研的需求。

（潘翠珍　陈伟冬）

参考文献

1 Manning K B, Kini V, Fontaine A, et al. Regurgitant flow field characteristics of the St. Jude bi-leaflet mechanical heart valve under physiological pulsatile flow using particle image velocimetry. *Artif Organs*, 2003, 27(9): 840～846

2 Schenkel T, Malve M, Reik M, et al. MRI-based CFD analysis of flow in a human left ventricle: methodology and application to a healthy heart. *Ann Biomed Eng*, 2009, 37(3): 503～515

3 Ohtsuki S, Tanaka M. The flow velocity distribution from the Doppler information on a plane in three-dimensional flow. *J Visualization*, 2006, 9(1): 69～82

4 Tanaka M, Sakamoto T, Sugawara S, et al. Blood flow structure and dynamics, and ejection mechanism in the left ventricle: Analysis using echo-dynamography. *J Cardiol*, 2008, 52(2): 86～101

5 Long Q, Merrifield R, Xu X Y, et al. Subject-specific computational simulation

of left ventricular flow based on magnetic resonance imaging. *Proc Inst Mech Eng H*,2008,222(4):475～485

6 Taylor T W, Yamaguchi T. Flow patterns in three-dimensional left ventricular systolic and diastolic flows determined from computational fluid dynamics. *Biorheology*,1995,32(1):61～71

7 Thomas J D. Flow propagation analysis computer or eyeball? *JACC Cardiovasc Imaging*,2011,4(1):47～49

8 Lu J, Li W, Zhong Y, et al. Intuitive visualization and quantification of intraventricular convection in acute ischemic left ventricular failureduring early diastole using color Doppler-based echocardiographic vector flow mapping. *Int J Cardiovasc Imaging*,2012,28(5):1035～1047

第十九章 声动力学疗法的基础

第一节 超声造影的原理

人类在声动力学疗法(sonodynamic therapy, SDT)方面的探索,可追寻至 20 世纪 60 年代。20 世纪 20 年代,超声技术开始应用于医学;40 年代开始,开发出了 A,B,D,M 多种超声成像模式;到 60 年代,可增强成像对比度的造影剂被发明;70 年代,由于微电子技术和计算机技术的快速发展,超声诊断技术获得了很大发展。90 年代以后随着长效稳定的商用超声造影剂的上市,使得超声造影技术迈上了新台阶。超声造影剂(ultrasound contrast Agent, UCA)是在超声医学图像中使用的包膜微气泡状物质,又称为对比度增强溶剂,可用于增强肿瘤、血液和其他组织成像的对比度。造影剂的基本原理有二:一是使造影剂气泡的声阻抗迥异于组织的声阻抗,从而会引起强烈的声反射,提高造影剂内气体对周围血液、微小血管壁、软组织之间"声特性阻抗"的差别,增强造影剂的后散射声强;二是超声造影剂的非线性共振使回波的谐波分量增强,通过对谐波信号的提取可区分造影剂所在部位和其他组织部位。一般地说,由于血细胞的散射回声强度比软组织低 1000~10 000 倍,在二维图表现为"无回声",对于心腔内膜或大血管的边界较易识别。但由于存在混响伪差和分辨力的限制,有时会使心内膜显示模糊,无法显示小血管。当加入超声造影剂后,增强了血液的背向散射,使血流得以清楚显示,从而达到对某些疾病进行鉴别诊断的目的。

超声造影剂一般为微米量级直径,能通过肺循环($<7\mu m$)而使左心显影;其壳层的表面张力使其能耐受应力及流体静力压的改变,可经受成像用超声脉冲波的声压所致的内径改变而不破灭;注射后半衰期时长可满足进行血管和目标器官的完整检查而不需第二次注射。众多的优点使超声造影技术的发展在超声领域中受到众多的关注及期待,在临床诊断中的运用越发广泛。采用超声造影剂进行超声检查,简便、耗时短而且实时、无创、无辐射,与 CT、MRI 等影像学方法相比,具有明显的优势。它与常规超声成像相比,可以显著提高对病变组织在微循环灌注水平的检测。

通常,超声造影剂以外周静脉注射的方式进入血液循环,可以增强超声波的反

射强度，用于诊断疾病；也可以在较高能量的超声作用下发生空化效应，微泡强烈的非线性震荡使其在破裂时释放大量能量，这些能量能使高分子碳链断裂、击穿细胞膜，从而起到治疗血栓、肿瘤局部甚至靶向治疗细胞的作用。总之，造影剂在血液中受到超声作用时的动力学特性是超声诊断和治疗疾病的基础。

第二节 造影剂微泡的转归

含有气体的微泡剂在声场内产生压缩和膨胀的过程，不断将声能逐次存储入微泡中，当微泡达到一定强度时，可导致微泡破裂，甚至崩裂，瞬间释放出光、微波、机械等大量能量，包括生成强大的微射流和冲击波，使周围组织遭到破坏，这就是所说的超声去空化效应。

超声微泡崩溃时将形成局部的高温高压、放电和声致发光等，不仅可使微血管破裂、内皮细胞间隙增宽，还可损伤细胞膜，使细胞膜产生微小的声孔，导致细胞膜的通透性大大增加。通常情况下，生物体体液内的空化核（液体中存在的微小气泡）的浓度很低，产生空化效应需用高强度超声辐射，在有效杀灭靶细胞的同时也会造成周围组织的损伤，选择性低，损伤大。通过试验研究表明：在组织中含有微泡剂时，只有选用恰当的低频率超声诱导才可产生单纯高剂量超声导致诱导的击破效应，同时可减少对周围组织的损伤。

近年来，以超声击破效应为基础的微泡生物学效应研究中发现，目的基因通过表面黏附或内部包裹的方式与微泡结合，然后通过超声介导在靶细胞或组织中，由微泡靶向传输基因或药物。击破效应使得液体中存在的微小气泡在超声场负压相半周期迅速膨胀，而在正压相半周期急剧收缩直至内爆。气泡在由急剧收缩到爆裂的过程中，周围液体突然冲入气泡而产生高温、高压，同时产生激波并吸收大量声能，集中释放在极小的区域，因而产生了局部高温高压现象。Hallow 等学者证明击破效应释放出强大的声能，引发多种生物效应，造成声孔形成。胞膜出现暂时且可逆的小孔，使细胞外大分子能够得以进入细胞的现象称为声孔效应（sonoporation）。声孔效应可能是基因成功转染的基础。

声孔效应的核心是空化微泡的动力学特性的研究，为此，可搭建整套实验系统来进行研究，实验系统一般包括声场激励、光干涉声场检测和 Mie 散射微泡动态半径检测和数据采集四个部分。首先可利用球形谐振腔产生的球面驻波声场将单个造影剂微泡约束在尺度远大于微泡粒径的谐振腔的中心，使其在确定的时空位置上稳态空化以进行超声造影剂微泡空化的参数空间实验测量；其次，利用迈克尔逊干涉仪和压光效应测量光干涉条纹以确定微泡悬浮处的激励声压；再次，可利用迈克尔逊干涉仪的测量光束同时测量了无壳和有壳微泡的 80°Mie 散射光和前向小角度（30°～50°）散射光，根据小角度散射光中干涉条纹的数目和位置可以直接计算半径

变化量的绝对值，并与从 80°的散射光信号拟合出的 $R(t)$ 和 $v(t)$ 曲线相比较可得到精确的造影剂微泡的空化特性。对自由空气泡、CO_2 泡和带清蛋白壳的全氟丙烷的实验测量结果表明：无壳的空气泡、CO_2 泡和带清蛋白壳的全氟丙烷造影剂微泡在稳态空化时都呈强非线性运动，每周期内都经历膨胀、压缩和回弹阶段，与理论计算相符。

第三节　造影剂微泡的动力学特性

在低频超声联合造影剂的技术中，微泡造影剂在超声作用下作为“换能器”将声能转化为微射流和冲击波的动能，可靶向损伤细胞和血管，达到治疗的目的。近年来，为了更好地了解超声微泡造影剂的作用，对超声造影剂在声脉冲作用下的动力学特性和生物效应已开展了大量的理论和实验研究。

临床应用的超声造影剂可分为有壳微气泡和无壳微气泡两种，微泡内气体可是空气、二氧化碳、氮气、氧气、高分子氟碳气体和氟硫气体等。微泡的壳体，一般由清蛋白、D-半乳糖、磷脂类化合物、脂质体、非离子表面活性剂、聚乙烯乙二醇、聚氰基丙烯酸酯等制备，厚度为几十纳米到几百纳米，以提高微泡在血管中的稳定性。

近年来研究发现，低频低功率超声辐照下造影剂可在肿瘤组织中微小血管内形成栓塞，对肿瘤有一定的治疗作用。其机制可能是造影剂微泡的注入提高了局部组织的空化核含量，降低了空化阈值，低剂量的超声辐照即可引起造影剂空化，避免非注入区的组织受损；而较低频率的超声波使造影剂在较长的声周期内吸收声能充分膨胀，对微血管管壁和部分周围组织造成损伤，激活内源或外源性凝血因子，诱发毛细血管形成血栓。因此，低频、低功率超声辐射结合造影剂有望为肿瘤治疗开创新的方法，所以开展造影剂低频的动力学特性研究十分重要。

目前现有研究主要是从流体 Navier-Stokes 方程和状态方程建立气泡壁运动方程，并在高频窄带声脉冲下研究用于超声诊断的造影剂的动力学特性。一个力学系统的动力学特性可以利用质量守恒、动量守恒、能量守恒、物态方程以及相应的边界条件和初始条件来完备描述。声空化过程的本质是声能与其他能量的转换，在这能量转换过程中，微泡相当于一个换能器。因此，我们把气泡看成一个非线性振子，就可以从气泡的动能 T、势能 U 和耗散函数 F，由 Lagrangian 方程来建立气泡在不可压缩、黏滞流体中的壳壁球对称振动的运动方程，并在低频连续声波的激励下数值求解其动态响应，再通过解析解分段阐述微泡运动的物理学意义。

如果视微气泡为以流体为负载的振子，在不可压缩黏滞流体中球形振动的自由无壳微气泡的运动方程，可以由带耗散函数的拉格朗日方程推导出：可压缩各向同性黏滞液体层（设气泡做球对称振动，并忽略气泡与流体之间的质量和热交换以及气泡内气体和蒸汽对运动的贡献）。当带壳微泡振动时，壳体由于质量守恒而体积

不变，所以其势能为壳内气泡的势能和壳体两界面上表面能增量之和。

微泡的声击破过程受很多参数影响，这些参数有激励声压、激励频率、初始半径、壳层厚度和气体溶解度（决定了平衡状态下泡内气压和蒸汽压）等。其中激励声压是空化的参数空间中最重要的参数之一。

一、超声声场中带壳微泡共振期的 R(t) 曲线

（一）不同激励声压下的 R(t) 曲线

不同激励声压下单周期内微泡 $R(t)$ 曲线，激励声压 Pa＝120～140kPa，激励声压越大，气泡膨胀时间越长，膨胀比 R_{max}/R_0 越大，接近 20，即气泡从声场中获取的能量越多，同时回弹阶段每次振荡所需的时间越多。

（二）不同激励声频下的 R(t) 曲线

不同激励声频下单周期内微泡 $R(t)$ 曲线，激励声频率 f＝20～30kHz，激励声频越小，气泡膨胀时间越长，膨胀比 R_{max}/R_0 越大，接近 20，即气泡从声场中获取的能量越多，同时回弹阶段每次振荡所需的时间越多。

（三）不同初始半径时的 R(t) 曲线

不同初始半径时单周期内 $R(t)$ 曲线，初始内径 R_{10}＝2.3～4μm，初始半径越大，气泡膨胀时间越长，膨胀比 R_{max}/R_0 越大，接近 20，即气泡从声场中获取的能量越多，同时回弹阶段每次振荡所需的时间越多，振荡次数也越来越多。

（四）不同壳层厚度时的 R(t) 曲线

不同壳层厚度时单周期内微泡 $R(t)$ 曲线，壳层厚度 ε＝10～110nm，壳层厚度对膨胀比 R_{max}/R_0 影响不大，当壳层厚度减小时，R_{max}/R_0 略微增大，为 14 左右，但是回弹阶段每次振荡所需的时间增多，振荡次数也增多。

二、瞬态击破期带壳微泡的 R(t) 曲线

（一）不同激励声压下的 R(t) 曲线

不同的激励声压下 100μs 内微泡的 $R(t)$ 曲线不再与声场同步，而是随时间和激励声压的增大，振荡的振幅越来越大，膨胀比 R_{max}/R_0 可达 70 左右。激励声压越大，最大半径 R_{max} 越大，这意味着气泡从声场中获取的能量越多。

（二）不同激励声频下的 R(t) 曲线

不同激励声频下 100μs 内微泡的 $R(t)$ 曲线，当壳层厚度较大时，激励声频率的非稳区域非常小，所以可将壳层厚度适当取小一些：激励声频率 f＝20～30kHz，壳层厚度 ε＝5nm，$R(t)$ 曲线同样不再与声场同步，而是随时间的递增和激励声频的减小，振荡的振幅越来越大，膨胀比 R_{max}/R_0 可达 30 左右。当激励声频越小，气泡膨胀时间越长，最大半径 R_{max} 越大，这意味着气泡从声场中获取的能量越多，同时回弹阶段每次振荡所需的时间越多。

（三）不同初始半径时的 R(t) 曲线

不同初始半径时 100μs 内微泡的 $R(t)$ 曲线，初始内径 R_{10}＝4～10μm，$R(t)$ 曲线同样不与声场同步振荡，而是随时间的递增，振荡的振幅越来越大，膨胀比 R_{max}/R_0

可达 30 左右；但随初始半径的增大，振荡的振幅呈不等周期变化。在 $R_{10}\approx 8\mu m$，经过 1.5 个声周期，$R_1\approx 130\mu m$，已远远大于微血管的直径。

（四）不同壳层厚度时的 $R(t)$ 曲线

不同壳层厚度时 100μs 内微泡的 $R(t)$ 曲线，壳层厚度 $\varepsilon=0.1\sim 6nm$，其 $R(t)$ 曲线同样也不再与声场同步，而是随时间的递增和壳层厚度的减小，振荡的幅度越来越大，膨胀比 R_{max}/R_0 可达 60 倍左右。

$$R\ddot{R}+\frac{3}{2}\dot{R}^2+\frac{1}{\rho}\left[P_0+P_a\sin(2\pi ft)-P_v-P_{g0}\left(\frac{R_0}{R}\right)^{3\gamma}\right]$$
$$+\frac{\gamma P_{g0}}{\rho}\left(1-\frac{R_0^3}{R^3}\right)\left(\frac{R_0}{R}\right)^{3\gamma}+\frac{2\sigma}{\rho R}+\frac{4\mu\dot{R}}{\rho R}=0 \tag{19-1}$$

这就是众所周知的 Rayleigh-Plesset 方程。同样，考虑到壳层的动能、势能和耗散函数，带壳气泡的运动方程也可以由拉格朗日方程推导出来。

在相对无限的牛顿液体中的被一层薄的外壳包裹的气泡如图 19-1 所示，它的壳厚度为 d，内外界面分别为气体-壳界面和壳-流体界面。设气泡做球对称振动，并忽略气泡与流体之间的质量和热交换以及气泡内气体和蒸汽对运动的贡献。由壳层的质量守恒和牛顿黏性定律（人体血液可近似看作牛顿液体）有：

$$\frac{4}{3}\pi(R_2^3-R_1^3)=\frac{4}{3}\pi(R_{20}^3-R_{10}^3)\Rightarrow$$

$$\begin{cases}R_2^2\dot{R}_2=R_1^2\dot{R}_1\Rightarrow\dfrac{\partial R_2}{\partial R_1}=\dfrac{R_1^2}{R_2^2}\\ R_2=(R_1^3+R_{20}^3-R_{10}^3)^{1/3}\end{cases}$$

$$\tau=-\mu\frac{\partial v}{\partial r} \tag{19-2}$$

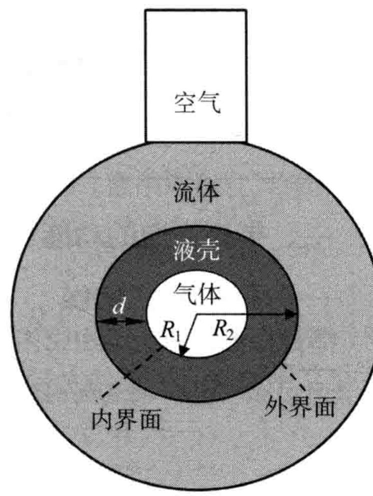


图 19-1　在相对无限的牛顿液体中的被一层薄的外壳包裹的气泡

以上参数的符号及取值见表 19-1。

表 19-1　参数的符号及取值

符号	定义	数值计算中采用的数值
v	径向速度	
r	径向坐标	
R	无壳微泡半径	
R_1	带壳微泡内径	
R_2	带壳微泡外径	
R_{10}	带壳微泡的平衡内径	3μm
R_{20}	带壳微泡的平衡外径	3.015μm

（续表）

符号	定义	数值计算中采用的数值
ρ_1	液壳密度	1100kg/m^3
ρ, ρ_2	流体密度	1000kg/m^3
μ_1	液壳的切变黏滞系数	0.28kg/(m·s)
μ, μ_2	流体的切变黏滞系数	0.001kg/(m·s)
$\sum_1$	液壳界面的表面张力	0.04kg/s^2
σ, σ_2	流体界面的表面张力	0.073kg/s^2
Γ	氟碳气体多方指数	1.07
f	激励声频	26.20kHz
P_a	激励声压幅值	120～180kPa
P_0	流体环境压力	101.3kPa
P_v	泡内蒸汽压	2.33kPa
P_{g0}	泡内初始气压	$P_0+2\sigma_1/R_{10}+2\sigma_2/R_{20}$

三、带壳微泡的动能与势能

（一）带壳微泡的动能

带壳微泡的动能 T 由壳体动能 T_1 和流体动能 T_2 两部分组成。内、外径分别为 R_1 和 R_2 的壳层的气泡，它的动能为：

$$T_1=\frac{1}{2}\int_{R_1}^{R_2}\rho_1 v_1^2\mathrm{d}V=2\pi\rho_1\int_{R_1}^{R_2}r^2 v_1^2\mathrm{d}r \tag{19-3}$$

对于不可压缩媒质的有势运动，质点的速度 $\boldsymbol{v}$ 可用速度势 φ 来表示：

$$\boldsymbol{v}=-\nabla\varphi, \tag{19-4}$$

由连续性方程 $\nabla\cdot\boldsymbol{v}=0$，对于球对称运动，得到：

$$\nabla^2\varphi=\frac{1}{r^2}\frac{\partial}{\partial \mathrm{r}}\left(r^2\frac{\partial\varphi}{\partial r}\right)=0 \tag{19-5}$$

由 $-\left.\frac{\partial\varphi}{\partial r}\right|_{r=R}=\dot{R}$，及 $r=R_1$ 处边界条件，得到上式的解为 $\varphi_1=\frac{R_1^2\dot{R}_1}{r}$。

因此，在 $R_1<r<R_2$ 壳内的质点速度 v_1 为：

$$v_1=\frac{R_1^2\dot{R}_1}{r^2} \tag{19-6}$$

将公式(19-6)代入公式(19-3)得到微泡壳体的动能为：

$$T_1=2\pi\rho_1 R_1^3\dot{R}_1^2\left(1-\frac{R_1}{R_2}\right) \tag{19-7}$$

泡外液体的动能 T_2 同样可表示为：

$$T_2=\frac{1}{2}\int_{R_2}^{\infty}\rho_2 v_2^2\mathrm{d}V=2\pi\rho_2\int_{R_2}^{\infty}r^2 v_2^2\mathrm{d}r \tag{19-8}$$

式中： v_2——泡外流体质点振速，积分在整个外部流体体积上进行。

同样，由在 $r>R_2$ 的流体内的势函数 φ_2，可以得到质点速度 v_2 和流体动能 T_2：

$$\varphi_2=\frac{R_2^2\dot{R}_2}{r},v_2=\frac{R_2^2\dot{R}_2}{r^2}=\frac{R_1^2\dot{R}_1}{r^2} \tag{19-9}$$

$$T_2=2\pi\rho_2R_2^3\dot{R}_2^2=2\pi\rho_2R_1^3\dot{R}_1^2\frac{R_1}{R_2} \tag{19-10}$$

于是，带壳微泡振子的总动能为：

$$T=T_1+T_2=2\pi R^3\dot{R}_1^2\rho_1\left(1+\frac{\rho_2-\rho_1}{\rho_1}\frac{R_1}{R_2}\right) \tag{19-11}$$

（二）带壳微泡的耗散函数

对于有势运动，气泡壁面上的切向应力为零，微泡的耗散函数 F 可表示为：

$$F=\frac{1}{2}\mu\oint_S(\nabla v^2)\cdot d\boldsymbol{S}=\frac{1}{2}\mu\int_V\nabla^2(v^2)dV \tag{19-12}$$

式中：μ——流体的黏滞系数；

$\boldsymbol{\omega}=\nabla\times\boldsymbol{v}$ 是旋度；

$\boldsymbol{S}$ 是液体整个界面。

对于微泡系统，它的耗散函数 F 是由壳体的和流体的耗散函数组成。所以上式的体积分包括壳外流体体积和壳体体积两部分。由 $v^2=\frac{R_1^4\dot{R}_1^2}{r^4}$，得到：

$$\nabla^2(v^2)=\frac{1}{r^2}\frac{\partial}{\partial r}\left(r^2\frac{\partial v^2}{\partial r}\right)=12\frac{R_1^4\dot{R}_1^2}{r^6} \tag{19-13}$$

将公式(19-13)代入公式(19-12)，可以分别计算得到壳体和壳外流体的耗散函数 F_1 和 F_2。于是，微泡系统总的耗散函数 F 为 F_1 和 F_2 之和：

$$F_1=8\pi\mu_1R_1^4\dot{R}_1^2\left(\frac{1}{R_1^3}-\frac{1}{R_2^3}\right)\quad F_2=8\pi\mu_2R_1^4\dot{R}_1^2\frac{1}{R_2^3} \tag{19-14}$$

$$F=F_1+F_2=8\pi R_1\dot{R}_1^2\mu_1\left(1+\frac{\mu_2-\mu_1}{\mu_1}\frac{R_1^3}{R_2^3}\right) \tag{19-15}$$

（三）带壳微泡的势能

当带壳微泡振动时，壳体由于质量守恒而体积不变，所以带壳微泡的势能是壳内气泡的势能和壳体两界面上表面能增量之和。如果壳内的压力为 P_1，气泡的势能 U_1 应等于壳-气体界面上的压力 $P_{out}=P_0+P_{(t)}$ 克服泡内压力 $P_{in}=P_v+P_{g0}\left(\frac{R_{01}}{R_1}\right)^{3\gamma}$ 对气泡所做的功：

$$\begin{aligned}U_1&=\int_{V_{10}}^{V_1}\left[P_0+P_{(t)}-P_v-P_{g0}\left(\frac{R_{01}}{R_1}\right)^{3\gamma}\right]dV\\&=\left[P_0+P_{(t)}-P_v-P_{g0}\left(\frac{R_{01}}{R_1}\right)^{3\gamma}\right]\cdot\frac{4}{3}\pi(R_1^3-R_{10}^3)\end{aligned} \tag{19-16}$$

式中：P_{g0}——气泡在 $V_0=\frac{4\pi}{3}R_0^3$ 时泡内的气压；

P_v——泡内蒸汽压；

γ——泡内气体的多方指数。

壳体两界面的表面能变化可表示为：

$$U_2 = \sigma_1 \int_{S_{10}}^{S_1} \mathrm{d}S + \sigma_2 \int_{S_{20}}^{S_2} \mathrm{d}S = \sigma_1 \cdot 4\pi(R_1^2 - R_{10}^2) + \sigma_2 \cdot 4\pi(R_2^2 - R_{20}^2) \quad (19-17)$$

式中： $S_0 = 4\pi R_0{}^2$——环境半径下气泡的表面积；

σ——流体的表面张力。

所以微泡系统的总势能为：

$$U = U_1 + U_2 = \frac{4}{3}\pi(R_1^3 - R_{10}^3)\left[P_0 + P(t) - P_v - P_{g0}\left(\frac{R_{10}}{R_1}\right)^{3\gamma}\right] + 4\pi(R_1^2\sigma_1 + R_2^2\sigma_2) + \text{const.} \quad (19-18)$$

（四）带壳微泡壁的运动方程

若选取 $R_1(t)$为广义坐标，有耗散函数的气泡运动的 Lagrangian 方程为：

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\frac{\partial L}{\partial \dot{R}_1} - \frac{\partial L}{\partial R_1} = -\frac{\partial F}{\partial \dot{R}_1} \quad (19-19)$$

式中： $L = T - U$ 是 Lagrangian 函数。

将公式 19－11，公式 19－15 和公式 19－18 代入公式 19－19，即可得到关于气泡内界面半径 $R_1(t)$的运动方程：

$$R\ddot{R}_1\left(1 + \frac{\rho_2 - \rho_1}{\rho_1}\frac{R_1}{R_2}\right) + \dot{R}_1^2\left(\frac{3}{2} + \frac{\rho_2 - \rho_1}{\rho_1}\frac{4R_2^3 - R_1^3}{2R_2^3}\frac{R_1}{R_2}\right) + \frac{4\mu_1\dot{R}_1}{\rho_1 R_1}\left(1 + \frac{\mu_2 - \mu_1}{\mu_1}\frac{R_1^3}{R_2^3}\right) + \frac{1}{\rho_1}\left[P_0 + P(t) - P_v - P_{g0}\left(\frac{R_{10}}{R_1}\right)^{3\gamma}\right] + \frac{\gamma P_{g0}}{\rho_1}\left(1 - \frac{R_{10}^3}{R_1^3}\right)\left(\frac{R_{10}}{R_1}\right)^{3\gamma} + \frac{2\sigma_1}{\rho_1 R_1} + \frac{2\sigma_2}{\rho_1 R_2} = 0 \quad (19-20)$$

这样，从能量观点较严格地建立了带液壳气泡内界面半径 $R_1(t)$的运动方程，从公式 19－2 中 $R_1(t)$和 $R_2(t)$的关系，还可得到外界面半径 $R_2(t)$的运动方程。如果壳层厚度趋于零，方程 19－20 即可化简为方程 19－1，得到无壳微泡的 RP 方程。

四、运动方程的数值模拟结果

通常将公式 19－1 称为 Rayleigh-Plesset 方程，将公式 19－20 称为类 Rayleigh-Plesset 方程，它们描述的是一个在随时间变化的外部压力场 $P(t)$作用下的自由或带壳球状气泡的径向运动。可以利用龙格-库塔法数值求解得到微泡的 $R(t)$曲线。

微泡的声空化过程受很多参数影响，这些参数有激励声压、激励频率、初始半径、壳层厚度和气体溶解度(决定了平衡状态下泡内气压和蒸汽压)等。其中激励声压是空化的参数空间中最重要的参数之一。图 19－2 给出的悬浮在驻波场波腹处的自由微泡随激励声压的增大将逐步经历上浮破裂、溶解、线性强迫振动、Dancing、稳态空化和瞬态空化等各状态。带壳气泡与激励声压的关系和自由气泡类似。

带壳气泡稳态空化时，运动周期与激励声信号相同，在声压的负压相缓慢膨胀

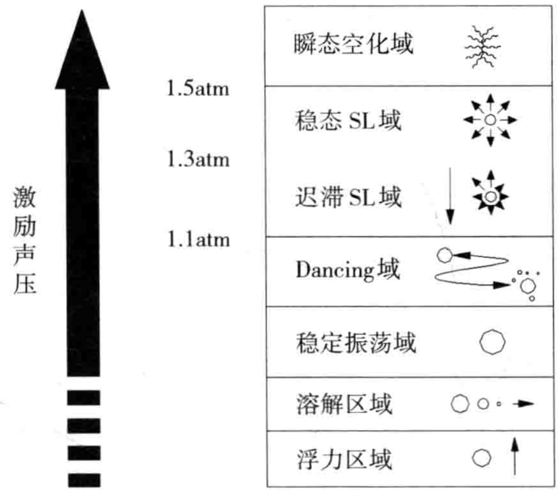


图 19-2　低频连续声波激励下自由气泡动态特性随激励声压的变化
（注：atm，标准大气压）

吸收声场能量、在声压的正压相前半段迅速压缩提高能量密度并释放能量、在声压正压相的剩余部分反复回弹衰减剩余能量三个阶段，周而复始。图 19-3 是典型的稳态空化的 $R(t)$ 和 $v(t)$ 曲线，参数如图所示。图 19-3 中，微泡的膨胀比（R_{max}/R_0）约为 14，气泡压缩时内界面速度可达 4km/s，外界面速度可达 1.5km/s，已经超过水中的声速，可形成冲击波。

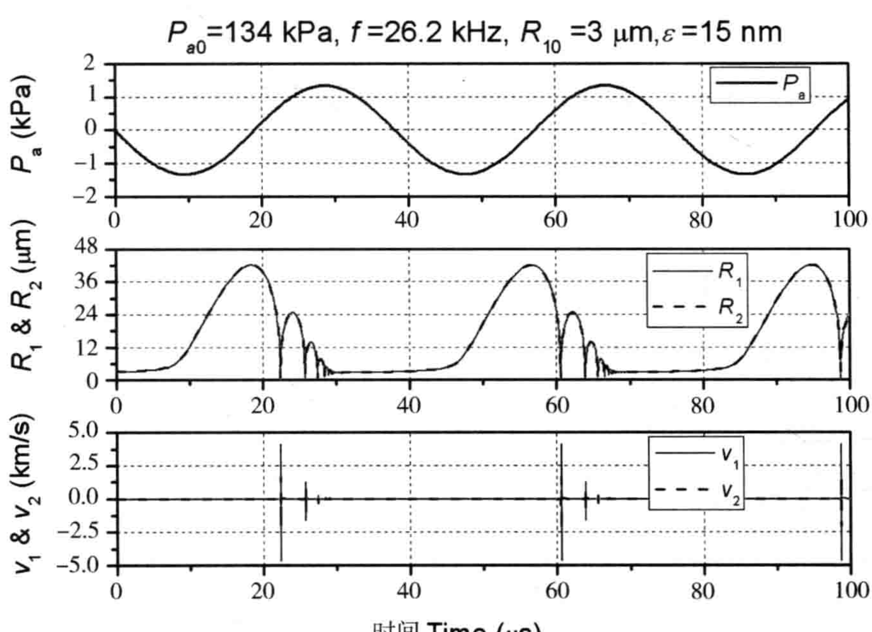


图 19-3　带壳微泡稳态空化时的 $R(t)$ 和 $v(t)$ 曲线

带壳气泡瞬态空化时，运动周期不再与激励声信号同步，膨胀比急剧增加。图 19-4 是典型的瞬态空化的 $R(t)$ 和 $v(t)$ 曲线，参数如图中所示。图中，微泡的膨胀比约为 58，气泡压缩时内界面的速度可达 40km/s，外界面的速度可达 10km/s，远远超过水中的声速，将产生泡内和泡外的激波。

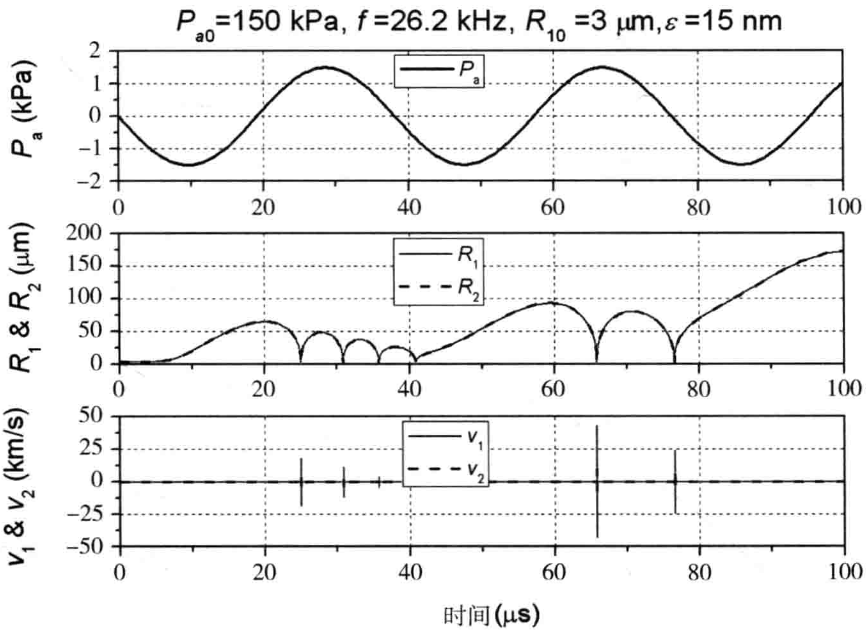


图 19-4 带壳微泡瞬态空化时的 $R(t)$和 $v(t)$曲线

对于用于治疗的超声造影剂，研究主要着眼于造影剂微泡稳态空化或瞬态空化时的径向大幅膨胀和压缩以及产生的微射流和冲击波。因此，下面将依次讨论受低频连续声波激励的有壳微泡在稳态空化的瞬态空化时的径向运动特性[$R(t)$曲线]。自由气泡的运动特性可在有壳微泡基础上进一步简化得到。

五、稳态空化下带壳微泡的 $R(t)$曲线

（一）不同激励声压下的 $R(t)$曲线

图 19-5（见插页）是不同激励声压下单周期内微泡 $R(t)$曲线，激励声压 Pa＝120～140kPa，激励声压越大，气泡膨胀时间越长，膨胀比 R_{max}/R_0 越大，接近 20，即气泡从声场中获取的能量越多，同时回弹阶段每次振荡所需的时间越多。

（二）不同激励声频下的 $R(t)$曲线

图 19-6（见插页）是不同激励声频下单周期内微泡 $R(t)$曲线，激励声频率 f＝20～30kHz，激励声频越小，气泡膨胀时间越长，膨胀比 R_{max}/R_0 越大，接近 20，即气泡从声场中获取的能量越多，同时回弹阶段每次振荡所需的时间越多。

（三）不同初始半径时的 $R(t)$曲线

图 19-7（见插页）是不同初始半径时单周期内 $R(t)$曲线，初始内径 R_{10}＝2.3～

$4\mu m$，初始半径越大，气泡膨胀时间越长，膨胀比 R_{max}/R_0 越大，接近 20，即气泡从声场中获取的能量越多，同时回弹阶段每次振荡所需的时间越多，振荡次数也越来越多。

（四）不同壳层厚度时的 $R(t)$ 曲线

图 19－8（见插页）是不同壳层厚度时单周期内微泡 $R(t)$ 曲线，壳层厚度 $\varepsilon=10-110nm$，壳层厚度对膨胀比 R_{max}/R_0 影响不大，当壳层厚度减小时，R_{max}/R_0 略微增大，为 14 左右，但是回弹阶段每次振荡所需的时间增多，振荡次数也增多。

六、瞬态空化下带壳微泡的 $R(t)$ 曲线

（一）不同激励声压下的 $R(t)$ 曲线

图 19－9（见插页）是不同激励声压下 $100\mu s$ 内微泡的 $R(t)$ 曲线不再与声场同步，而是随时间和激励声压的增大，振荡的振幅越来越大，膨胀比 R_{max}/R_0 可达 70 左右。激励声压越大，最大半径 R_{max} 越大，这意味着气泡从声场中获取的能量越多。

（二）不同激励声频下的 $R(t)$ 曲线

图 19－10（见插页）是不同激励声频下 $100\mu s$ 内微泡的 $R(t)$ 曲线。当壳层厚度较大时，激励声频率的非稳区域非常小，所以可将壳层厚度适当取小一些：激励声频率 $f=20\sim30kHz$，壳层厚度 $\varepsilon=5nm$，$R(t)$ 曲线同样不再与声场同步，而是随时间的递增和激励声频的减小，振荡的振幅越来越大，膨胀比 R_{max}/R_0 可达 30 左右。当激励声频越小，气泡膨胀时间越长，最大半径 R_{max} 越大，这意味着气泡从声场中获取的能量越多，同时回弹阶段每次振荡所需的时间越多。

（三）不同初始半径时的 $R(t)$ 曲线

图 19－11（见插页）是不同初始半径时 $100\mu s$ 内微泡的 $R(t)$ 曲线，初始内径 $R_{10}=4-10\mu m$，$R(t)$ 曲线同样不与声场同步振荡，而是随时间的递增，振荡的振幅越来越大，膨胀比 R_{max}/R_0 可达 30 左右；但随初始半径的增大，振荡的振幅呈不等周期变化。在 $R_{10}\approx8\mu m$ 左右，经过 1.5 个声周期，$R_1\approx130\mu m$，已远远大于微血管的直径。

（四）不同壳层厚度时的 $R(t)$ 曲线

图 19－12（见插页）是不同壳层厚度时 $100\mu s$ 内微泡的 $R(t)$ 曲线，壳层厚度 $\varepsilon=0.1\sim6nm$，其 $R(t)$ 曲线同样也不再与声场同步，而是随时间的递增和壳层厚度的减小，振荡的幅度越来越大，膨胀比 R_{max}/R_0 可达 60 左右。

带壳气泡稳态空化时，运动周期与激励声信号相同，在声压的负压相缓慢膨胀吸收声场能量、在声压的正压相前半段迅速压缩提高能量密度并释放能量、在声压正压相的剩余部分反复回弹衰减剩余能量三个阶段，周而复始。微泡的膨胀比（R_{max}/R_0）约为 14，气泡压缩时内界面速度可达 4km/s，外界面速度可达 1.5km/s，已经超过水中的声速，可形成冲击波；而带壳气泡瞬态空化时，运动周期不再与激励声信号同步，膨胀比急剧增加，膨胀比约为 58，气泡压缩时内界面的速度可达 40km/s，外界面的速度可达 10km/s，远远超过水中的声速，将产生泡内和泡外的激波。

稳态空化下，微泡的运动周期与声信号同步，激励声压 Pa 越高、激励频率 f 越

低、初始半径 R_{10} 越大，造影剂微泡膨胀比 R_{1max}/R_{10} 越大，微泡从声场中吸收的能量越多，而壳层厚度对 R_{1max}/R_{10} 的影响不大。微泡以猛烈的压缩和多次回弹释放吸收的能量，回弹次数只与微泡自身性质有半，与激励声信号无关。处在瞬态空化状态的造影剂微泡的 $R(t)$ 曲线的变化不再像稳态空化那样与激励声信号同步，由于激励声压较大，声强越高、声频越低，或者壳层越薄时，可以得到更高的膨胀比 R_{1max}/R_{10}，微泡从声场中吸收的能量越多，使得微泡压缩时来不及释放所吸收的能量，微泡的每周期内的半径与速度变化越来越大。

第四节 微泡击破期微射流的生物效应

已有很多文献报道在高频聚焦超声场中造影剂微泡空化时可形成外向微射流和冲击波，并在离体和活体生物实验中发现对红细胞、胞膜和细胞中的线粒体等蛋白质结构造成损伤。近年来吴巍等人发现在造影剂联合低频低功率超声辐照下有微血管栓塞的现象，并推断这也是由于冲击波和微射流共同作用引起了血管内壁细胞的损伤，引发了血栓。

在微泡压缩初始阶段，微泡内径减小，外壁做加速运动。因此，泡内泡外压力都增大，但泡外最大压力的绝对值和增加速度都比泡内压力大很多。当微泡压缩到一定程度时，泡壁开始减速，引起泡外压力减小，而泡内压力继续随半径的减小而增大，泡内泡外压力逐渐趋于平衡。当泡内气体被惯性压缩接近 Van der Waals 硬核半径时，微泡内径趋于最小半径，泡内压力趋于极大值，而泡壁运动速度减小趋于 0，使得泡外压力减小趋于环境静压，此时泡内压力远大于泡外压力。

对于共振期的微泡，微泡压缩时半径减小 2 个数量级，因此泡内压力上升约 6.4 个数量级；外壁速度变化了约 3.3 个数量级，因此泡外最大压力变化了约 6.6 个数量级。对于瞬态空化，微泡的膨胀比 R_{max}/R_0 比稳态空化大，吸收的声能也多很多，因此微泡压缩的更加剧烈。半径减小了约 2.4 个数量级，泡内压力上升约 7.7 个数量级，外壁速度变化了近 4 个数量级，即泡外最大压力变化了近 8 个数量级。泡内外压力幅值的数量级依然相差不大，但各自达到极值的时间不同。

微泡在弱黏滞流体中急速塌缩时，气泡的非球对称运动会变得十分显著，泡壁的扰动振幅随半径的减小而以幂振荡增大，影响了气泡的形状稳定性。因此，压力的失衡易导致泡内外物质在泡壁某些不稳定处进行质量交换，形成内向和外向微射流，且泡内外压力差越大，微射流速度越高。同时，在稳态空化特别是在瞬态空化的压缩阶段，微泡内壁和外壁的最大速度分别超过了气体中和流体中的声速，将在泡内气体中和泡外流体中产生内向和外向冲击波。

由此可知，声压越大、声频越低、壳层越薄，微射流的速度和冲击波的能量也越大。由于泡内外压力差的负峰值比正峰值高数倍且气泡内壁最大速度比外壁最大

速度高数倍，但是泡内气体的声速低于泡外流体的声速，因此内向的微射流速度和冲击波能量分别比外向的要高很多。如处于生物组织中，外向的微射流和冲击波会对组织产生损伤；而处于某些特定流体中时，内向的冲击波和微射流可能会帮助实现惯性压缩核聚变。无壳微泡的气体-流体界面在如此大的泡内外压力差下很难维持稳定性，因此无壳的造影剂在血液中更容易破碎，而有壳造影剂的双层表面张力和壳层的黏滞性能使微泡较长时间保持稳定性。

自1968年超声造影剂进入我们的视线以来，最受到学者们关注的是其安全性的问题。超声击破效应引起组织细胞不可逆的损伤，在微泡破裂的瞬间所释放出的巨大声能与高温，都会使得组织细胞受到损伤的风险大大增加。并有学者认为，微泡破裂局部产生冲击波和微射流引起血管内皮损伤，进一步损害细胞和组织。但目前绝大多数学者还是认为超声靶向微泡破裂较病毒转染方式是相对安全的技术。Hynynen等将去除部分颅骨的新西兰兔作为实验模型，采用超声联合微泡造影剂对实验模型的脑部进行20s的辐照，声强为16～690W/cm^2。实验结果显示，联合微泡超声局部辐照可使血-脑屏障短暂地可逆地开放，并不引起损伤。Chen等实验也显示了高强度超声几乎不引起心肌组织的损伤及心功能降低，并且大多数关于超声靶向微泡破裂实验多采用离体器官或细胞为研究对象，使用剂量远大于真正临床所需基因剂量。所以，超声对造影剂微泡的生物学效应在药物传输及基因转染过程中，对人体产生损伤的概率应该很低。

第五节　单泡光散射的精确解和几何光学近似

在声空化研究中，气泡半径$R(t)$的定量测量是十分重要的。通过$R(t)$的实验测量，不仅能对气泡运动的全过程有客观的了解，而且有助于造影剂辅助治疗和单泡声致发光的机制研究。但是，气泡运动的时间和空间参数的跨度都很大，即膨胀过程约$0.5T$（T为激励声周期），而压缩过程不足$0.1T$，最大半径为数十微米，最小半径却只有几百纳米。这使实验测定气泡半径相当困难，必须采用具有的动态测量特性的光散射方法来测量$R(t)$曲线。

光线在均匀介质中是按直线传播的，当光线通过不均匀介质（如含有微泡的液体）时部分光偏离原方向传播的现象称为光散射，偏离原方向的光称散射光，散射光一般为偏振光（线偏振光或部分偏振光）。光散射是由吸收、衍射、透射和折射、反射等物理过程共同作用的，任何一个单散射物体（指它的二次散射可忽略不计）被光照射后产生的散射光形态可以描述这个物体独特的物理特性，如粒径、折射率和光吸收等。

Rayleigh首先研究了线度比波长要小的微粒所引起的散射，并于1871年提出了Rayleigh散射定律：某一观察方向上的散射光强度与波长λ的四次方成反比，一定波

长的散射光强与(1+cosθ)成正比,θ 为散射光与入射光间的夹角,称散射角。凡遵守上述规律的散射称为瑞利散射(Rayleigh scattering,RS);而当粒径参数时,在前向散射的小角度上可用夫琅和费衍射(Fraunhofer diffraction,FD)理论近似 Mie 散射理论来测量粒径,这时的散射可称为衍射散射。对线度与波长近似的微粒,散射规律不再遵守 RS 定律,散射光强与微粒大小和形状有复杂的关系。Gustav Mie 和 Peter J W Debye 分别于 1908 年和 1909 年以均质球形粒子为模型详细计算了其对电磁波的散射。Mie 散射理论表明,只有当球形粒子的粒径参数时,RS 定律才是正确的,粒子半径 R 较大时,散射光强与波长的关系就不十分明显了。

RS 和 FD 计算都较为简单,所以一般情况下对固定粒子的光散射计算都近似为这两种情况。但在笔者的单泡空化实验中,微泡悬浮在折射率为 1.33 的水中,使用的 He-Ne 激光在水中的波长为 476nm,微泡的半径变化在 200nm 至 100μm 的范围内变化,粒径参数介于 RS 和 FD 之间,所以这两种近似都不可取。应使用适用于匀质粒子动态光散射的 Mie 理论、适用于多层粒子动态光散射的 Aden-Kerker 理论,以及它们的几何光学近似方法。1908 年,德国人 Gustav Mie 在一定的边界条件下,对颗粒内部和外部区域求解电磁波的麦克斯韦方程,解出了均匀介质中各向同性的单个介质球体在平面单色光照射下的严格数学解,得出了适用于任意直径、成分和折射率的均匀粒子的散射规律,即著名的米氏理论(Mie's theory)。Mie 计算非常复杂,需借助计算机进行数值运算。在计算过程中,折射率对的影响很大,但是以复数的形式表达的实部为光的折射,虚部为光的吸收,很难进行测试。如果粒子尺寸过大,还可能引起计算时间过长和散射系数不收敛。此外,计算的核心是求散射系数 an、bn 及散射角函数,计算 an、bn 的关键是求和,它们都是复自变量球 Bessel 函数的函数,特别是两个 Bessel 函数的比值,易出现数值不稳定情况,是计算中的难点。因此,对 Mie 理论直接编程可能导致严重的计算错误。1969 年 Dave 最先发表了完整的算法,他针对具有强收敛性的特点提出一种 Dave 倒推算法,这种算法稳定且运算速度较快,但所占内存较大,并且对于粒径很大或吸收率高的粒子,循环处理中容易出现数值溢出。之后 Lentz 提出连分式算法解决这一问题,拓宽了 Mie 算法的适用范围,但是由于算式复杂,运算速度很慢。1980 年,Wiscombe 在综合 Dave 倒推算法和 Lentz 连分式算法的基础上,提出了矢量结构运算,后被称为 Lentz-Wiscombe 算法。1983 年,Bohren 总结了以上各种方法,但他的编程运算基本沿袭了 Dave 的算法。同济大学声学院运用 Mie 理论来测量单泡稳态声空化的气泡运动特性。根据 Mie 理论的数值计算结果,取激光波长 λ=633nm。不同半径的微泡的散射光强相对散射角的变化总体趋势类似,但是半径越小散射光强相对散射角越光滑,当微泡半径较大时,散射光强在小角度(前向散射,0°~60°)和大角度(背向散射,100°~180°)有明显的振荡,而在 60°~80°比较光滑,一般 Mie 散射测量在 80°附近。

在不同散射角下,散射光强与微泡半径的关系曲线:在 80°散射角,光散射强度 vs. 微泡半径的曲线很光滑,近似成平方正比关系;而 40°散射角的散射光强以 80°散射角的散射光强为中心成周期振荡,这实际上是在泡壁发生的全反射光和折射入泡内再射出的光之间的干涉叠加在散射光上,这可用来绝对测量微泡在膨胀阶段半径

的变化。

通常所使用的研究造影剂一般为清蛋白、半乳糖、磷酸脂、软脂酸、聚合体等壳层包裹的空气、二氧化碳、氮气、氧气、氟碳气体或者氟硫气体等高分子惰性气体的微泡。壳层厚度为 10～500nm，微泡半径为 2～10μm。所以有必要讨论有壳球体的光散射理论——Aden-Kerker 理论。Aden-Kerker 理论比 Mie 理论更加复杂，除折射率和粒子尺寸的影响外，散射系数 an 及 bn。

都是复自变量球 Bessel 函数的函数，特别是和分母也含有 Bessel 函数，易出现数值不稳定情况，是计算中的难点。现有的数值计算方法与 Mie 理论的数值计算方法类似。当微泡壳层很薄，Aden-Kerker 理论可以近似为 Mie 理论；而当壳层很厚时，壳层逐渐影响了散射光强对散射角的函数关系。壳层材料为清蛋白，折射率$(\eta)=1.50$，散射光波长 $\lambda=633$nm，远大于微泡壳层厚度 ε。同样半径的微泡有无壳层对光散射的改变不大；薄壳微泡的壳层厚度对光散射影响不大，只有当壳层厚度 $\varepsilon>30$nm 时，才会引起散射光强较为明显的变化。

严格的光散射理论结合 Rayleigh-Plesset 方程可以计算出声空化中微泡径向运动引起的散射光强 $I(t)$曲线，由之前讨论得知，80°散射角附近的散射光强与微泡的半径成平方正比关系，这可以用来与实验 $I(t)$曲线拟合来求出 $R(t)$曲线。我们在小散射角度（30°～60°）测得的光散射信号总是叠加有一些小峰，它们是确定性的信号。这些峰是由微泡半径变化引起的散射光的干涉结果，可以用峰与微泡半径的关系来绝对测量微泡的半径。

光散射的几何光学近似理论是将散射光看作由反射光、折射光和衍射光组成，利用折射、反射和衍射定律和光线的概念探讨光在各种媒质中传播的路径，得出波动光散射理论在某些条件下的近似或极限。我们将从光散射的几何光学近似出发讨论该实验现象。已有多位研究者研究了空气中匀质以及有壳气泡的光散射场的近似方法。Ungut 和 Sruvastava 比较了几何光学近似方法与 Mie 理论的异同。Schiff 等人采用高能近似法（high-energy approximation method，HEAM）来计算当微泡内核和壳层的折射率接近 1、前向散射角小于 10°、粒径参数大于 50 的层状粒子散射光强。然而 Chen 等发现高能近似法对于折射率大于 2 的情况也有效，只是当粒子尺寸增大时，散射角的有效范围会缩小。Belafhal 等人研究了 Wentzel-Kramers-Brillouin 情况中吸收性和非吸收性的类球体的光散射，提出了新的数学描述模型。Glantschnig 和 Chen 通过几何光学近似法（geometrical-optics approximation，GOA）的近似推导出计算小水滴在前向角度上散射光强的公式。Xu 和 Cai 结合夫琅和费衍射理论与几何光学，在前向散射（0°～60°）上综合反射光、折射光和衍射光，提出了较完整的几何近似方法以加速吸收性均质粒子和弱吸收性带壳粒子的散射光强的计算，对带壳粒子的内核、壳层和泡外媒质的折射率大小次序不同做了讨论。

采用几何光学近似方法可以给出小角度前向散射光强相对散射角、微泡半径和折射率的简单代数关系式，从而可以在散射实验中对于固定散射角和材料折射率实时反演微泡的半径变化。Hodkinson 和 Greenleaves 已证明，当粒径参数 $x>15°$、散射角 $\theta>10°$时，衍射变得不重要。这时，气泡的散射光可近似认为主要是由反射光及

折射光组成，当反射光和折射光在某角度上相干时，就会在散射光场上叠加反射光与折射光的干涉条纹。如检测光为 He-Ne 激光(真空中波长为 632.8nm)，它在水中波长为 476nm，在气泡半径约 1.2μm 时就可满足 $x>15$ 的条件，因此对于平衡半径为 2～10μm 的稳态声空化微泡的膨胀相(2～100μm)而言，忽略衍射光是近似可行的。

忽略了微泡以及微泡壳层对光的吸收后，即可认为微泡和微泡壳层对光透明。如果粒子对光的吸收系数大于 0.01，几何散射光学近似方法就只对散射角小于 10°的前向散射有效。另外，假设入射光是平面偏振光，计算反射率和透射率时分别考虑与入射面垂直和平行的反射波和透射波。推导了严格描述无壳气泡光散射的 Mie 理论和严格描述带壳气泡光散射的 Aden-Kerker 理论，数值计算结果表明：在 80°散射角附近，散射光强与半径近似成平方正比关系，可用于反演声空化造影剂微泡的动态 $R(t)$ 曲线；在小散射角度(20°～60°)，散射光强随半径的变化呈现周期振荡，可用来绝对定标声空化造影剂微泡的半径变化。但由于这两种理论的复杂性，无法在实验中实时反演微泡半径的变化量。

在 Mie 理论和 Aden-Kerker 理论的基础上，推导了描述无壳气泡和带壳气泡散射的几何光学近似理论，分别计算了低阶各条光线的入射角和散射角的关系，并计算了各条光线的垂直偏振光和平行偏振光的光强透射率，最后计算了光强透射率较高的光线之间的光程差。结果表明：①无壳气泡或有壳气泡的小角度散射光都可近似为全反射光和直接透射光(折射入泡内后未经反射直接折射出去的光)的干涉。②散射角一定时，无壳气泡或有壳气泡的小角度散射光上叠加的干涉条纹的个数与微泡半径成线性正比关系。③在特定散射角范围内，无论对于无壳气泡，单位条纹半径的变化量 K 和散射角 θ 成指数关系，对于有壳气泡，单位条纹半径的变化量 K 和散射角 θ 成负指数关系。这样已知微泡半径和折射率，在特定的散射角范围内，即可计算任意散射角对应的 K 值，从而可在实验中实时反演微泡的半径。

微泡膨胀致血管切向拉伸应力：清蛋白壳的全氟丙烷微泡外径一般为 2～4μm，清蛋白壳层厚度约 15nm。由于微泡的反射光与透射光之间的干涉效应，形成了微泡散射光强的周期起伏，而这些散射光干涉形成的尖峰位置，与微泡的即时半径 R 是一一对应的。这尖峰组成了一组空间标尺，使我们可以用光波波长来度量微泡的半径 R。当激励声压 108kPa 时，由清蛋白壳的全氟丙烷气泡在散射角为 34°、36°和 38°的光散射信号可以确定微泡外径 $R=(22.5\pm3.9)\mu$m，也证实了微泡的最大直径会远大于微血管的直径。

大量理论和实验都证明在声压约 105Pa，频率约 20kHz 的超声作用下，初始半径约 4μm 的造影剂微泡可以迅速膨胀，它的直径可达到几十微米，由于微血管半径(约 5μm)远小于微泡，所以在微血管内的微泡将使微血管经受多次的膨胀和急剧塌缩的非线性运动，在管壁内产生大于血管损伤阈值的切向拉伸应力，造成微血管损伤，产生血栓和微血管栓塞。由于肿瘤组织中的微血管是一种快速生长的病态微血管，它的管壁更薄，因此更容易损伤和大量栓塞，微泡空化可借此使肿瘤组织生长受抑制。有实验研究发现，单独使用 20kHz 超声照射，约 60s 后微血管出现损伤；而经

小鼠尾静脉注入微泡后，超声照射约 5s 就出现微血管损伤。这表明由于微泡在声波作用下，使管径远小于微泡 R_{max} 的微血管经受多次的膨胀和急剧塌缩的非线性运动，在管壁内产生大于血管损伤阈值的切向拉伸应力，使微血管损伤，产生血栓和微血管栓塞。如果肿瘤组织的微血管大量栓塞，将会抑制肿瘤组织生长。

（程　茜）

第二十章 声动力学疗法的临床应用

第一节 低频低功率超声联合造影剂微泡

近年来，低频低功率超声联合造影剂微泡(LFU)技术已在分子生物学领域迅速发展起来，利用微泡在超声介导下的击破效应可以达到靶向给药、靶向治疗的作用。Lawrie 等学者在 2000 年发现，使用微泡超声造影剂对血管内皮细胞进行质粒 DNA 转染，转染效率较裸露 DNA 增加了近 300 倍；而使用超声联合微泡的方法后，转染效率较裸露 DNA 增加了近 3000 倍。自此超声联合造影剂微泡技术在基因治疗中的重要作用逐渐被认识并发展。

超声造影剂微泡可通过不同的方式携带药物，通过特殊的声孔效应经静脉途径靶向给药，超声辐照介导微泡造影剂定向释放药物，这种效应可改变药物的分布，增加药物局部浓度，减少不良反应。目前超声联合造影剂微泡技术用于体外基因转染以来，该技术在体内外实验中均取得了较显著的效果，被用于转染心脏、肾脏、血管、肝脏、胰腺、肺、子宫、睾丸、中枢神经系统等。且作为一种全新、安全的非病毒转染方法，较传统的脂质体、阳离子聚合物、量子点等方法，显示出其独特的优势。

一、肿瘤

目前常用的超声靶向微泡破裂(ultrasound-targeted microbubble destruction，UTMD)的肿瘤基因治疗方法主要有以下几种。

(一) 自杀基因疗法

又称为基因介导的酶前药物治疗(gene directed enzyme pro-drug therapy，GDEPT)。Li 等经实验发现超声介导下自杀基因 KDRP-CD/TK 对乳腺癌 MCF-7 细胞有显著的抑制作用。Zhou 等将单纯疱疹病毒胸苷激酶(HSV-tk)自杀基因微泡通过超声靶向微泡破裂技术作用于小鼠肝癌模型，效果明显。

(二) 抗肿瘤新生血管形成疗法

Kou 等通过 RNA 干扰(RNAi)技术给予针对 VEGF 受体的小干扰 RNA(siRNA)后检测发现 VEGF 受体表达减少，肿瘤血管生成减慢。通过超声靶向微泡破裂

技术完全可以靶向血管内皮因子受体，起到相同甚至是更佳的效果。

（三）基因替代疗法

Luo 等利用超声靶向微泡破裂将野生 *p*53 基因转染成视网膜细胞瘤（RB）Y79 细胞，不仅仅较传统转染方法效率更高，抑制作用也显而易见。

（四）反义基因疗法

载反义 mRNA 微泡经超声介导转染神经胶质瘤细胞，经检测蛋白表达水平显著降低，充分说明其抑制作用。故而可见，超声联合造影剂微泡在肿瘤基因治疗中的发展前景令人充满期待。

二、心血管系统

自 2004 年 Kondo 等首次报道了超声靶向微泡破裂介导的心脏转染至今，该技术已经在心血管疾病的基因治疗中崭露头角。对于心肌梗死的基因治疗是超声靶向微泡破裂在心血管疾病治疗领域的主要应用方向。Zhong 等在心肌梗死犬模型上利用超声介导微泡成功联合基因转染间充质干细胞。吴长君等用超声爆破微泡介导内皮抑素（endostatin，ES）基因转染兔颈动脉粥样硬化斑块，检测病变血管新生内膜、斑块内新生血管及 ES 表达，证明了可有效抑制兔颈动脉粥样硬化病变的发展。

三、呼吸系统

Xenariou 等分别比较了阳离子脂质体 Glb7/pDNA、聚乙烯亚胺 PEI/pDNA 或超声微泡造影剂 Optison 微泡/pDNA 的转染效率。将不同转染介质通过鼻腔滴注后置于 1MHz 的超声波中辐照。结果发现只有超声微泡造影剂 Optison 微泡/pDNA组的对小鼠肺的转染效率增加了 15 倍，并发现过长时间的超声辐照可能会引起肺出血。相较于其他组织的活体动物转染实验，肺组织由于其贴近体表的特点能使转染效率提高更为明显。

四、中枢神经系统

众所周知，中枢神经系统由于血-脑屏障以及复杂的解剖因素，其疾病的治疗效果往往不尽如人意，超声靶向微泡破裂为中枢神经系统疾病的基因治疗提供了一种新的方法。Manome 等将载有基因的微泡经颅注射到小鼠的脑内，在超声介导下基因在小鼠中枢神经系统内成功表达，他们并发现了转染辐照参数为 210.4kHz，5.0W/cm^2，5s 时转染效率是最高的，比无辐照状态的转染效率高约 150 倍。Takahashi 等也成功地利用超声靶向微泡破裂将携带荧光素酶的质粒进行脊髓转染，仅需简单的经皮硬脑膜穿刺，未见任何明显神经损伤，也克服了利用病毒进行脊髓转染引起的免疫问题。所以，虽然超声对血-脑屏障的损伤还有待商榷，但无可否认超声靶向微泡破裂为中枢神经系统疾病的基因治疗提供了无限的可能性。

五、生殖系统

Chen 等先后进行了活体及体外实验，通过超声靶向细胞破裂介导所构建靶向抑

制 *survivin* 基因的 shRNA 质粒作用于人宫颈癌细胞及肿瘤细胞异种移植的小鼠，发现应用 UTMA 能显著增加组织转染率。活体实验中，表达载体显示在接受超声辐照的肿瘤部位都存在基因表达，成功沉默 *survivin* 基因，而对照组则没有。更加重要的是，转染基因表达的增加与超声靶向微泡破裂显著相关。

六、其他

除了以上所提到的组织器官，在其他器官组织(胰腺、肾脏、巩膜、皮肤、椎间盘、骨骼肌、睾丸、胚胎等)的转染实验中，超声靶向微泡破裂表现出其安全性和高转染效率的优点。

静脉注射的造影剂微泡经过微循环后大量滞留在肿瘤附近的微血管壁上，提高了局部组织的空化核含量，降低了空化阈值。因此，采用低剂量的超声辐照即可引起造影剂共振，避免非注入区的组织受损。较低频率的超声波使造影剂在较长的声周期内充分吸收声能，使微泡膨胀较为充分，塌缩时产生的冲击波和微射流速度较高，这些都会对微血管管壁和部分周围组织造成损伤，激活内源或外源性凝血机制产生血栓，可用于抑制肿瘤组织的生长。低频低功率超声联合造影剂微泡技术对于肿瘤、炎症、血栓等都有显著的治疗效果，对多种组织器官的疗效也在各种不同的动物模型上得以证明。相信假以时日，进一步做到完善各项参数条件后，方能真正的运用到临床治疗当中。

第二节　低频超声对细胞凋亡的作用

超声造影剂微泡在低频超声作用下有可能空化产生高速微射流和冲击波，可以传递基因药物给细胞、栓塞肿瘤血管、溶解血栓，更有可能诱导细胞凋亡。因此，在心血管介入手术后平滑肌增生导致的血管再狭窄方面有应用前景。

在超声联合造影剂作用时，如果参数选择不当可能会引起细胞的即刻死亡，进而可能引起血管运动失调和炎症反应，导致血栓形成，刺激细胞再次增生。因此，对不同参数的超声场和造影剂联合作用下细胞凋亡和死亡的情况应作严格、深入的研究。已有对 40 多组平滑肌细胞采用不同浓度的造影剂微泡、在不同低频超声作用时间下进行了实验的研究。在 70ml 细胞培养盒的内底面上培养大鼠主动脉平滑肌细胞 A7r5 附壁生长满后，注入 SonoVue 造影剂后密封，放在超声处理槽内竖向波腹处经 10s 或 20s 的超声辐照后，用台盼蓝染色观测细胞即刻生存率在 20%～99%，流式细胞仪采样测量辐照 24h 和 72h 细胞凋亡率为 3%～30%。

实验发现，仅用低频超声时，超声的机械作用会使少量附壁细胞从壁面脱落，台盼蓝染色后显示，细胞病死率非常低，仅为 4%左右；而在低频超声联合造影剂微泡作用后，大量细胞从壁面脱落，脱落区域呈圆形或椭圆形不均匀分布，多数细胞的胞

膜变薄且不完整。提示胞膜通透性增加，线粒体有可能受损引发细胞凋亡，另有部分细胞受损死亡；而不同浓度的造影剂微泡联合不同作用时间的超声，细胞凋亡率为10%～33%。

有关超声诱导细胞凋亡的报道很多，但以往报道的剂量都偏大，Vykhodtseva报道用超声波（频率1.7MHz，声强70W/cm，辐照时间30s）辐照兔大脑组织，辐照后4h有9%±7%的脑细胞发生凋亡，48h后凋亡数量达到17%±9%。用测温仪同时测定辐照部位的温度变化情况发现，组织温度升高达43℃，认为与超声的热效应有关。Fitzgerald曾报道在猪支架植入术后内膜增生模型中，超声治疗组给予5min，700kHz的超声辐照后7d，使用Brdu掺入法检测辐照对血管平滑肌细胞，S期DNA复制的影响与对照组相比%Brdu显著降低（24.1%±7.0% vs. 31.2%±3.0%，$P<0.05$），28d观察为36%±24% vs. 44%±27%，$P<0.05$。Lawrie等用时差显微录像（高倍视野/2.4min摄像48h）观察超声辐照后3h起血管平滑肌细胞有丝分裂情况，发现辐照组（0.4W/cm^2，1MHz，60s）较对照组和热处理组有丝分裂减弱。另有低强度超声辐照诱导白血病细胞系（K562，HL-60，G1a，and Nalm-6）凋亡的报道，该实验使用的超声剂量较前更低，为1.7MHz，7mW/ml，20s，不足以产生空化和热效应；但目前使用数十千赫的低频超声对动脉平滑肌的作用报道较少。

通常，超声治疗使用的频率往往为几十至几百千赫。流体中的超声波本身就是一种胀缩波。超声波引起的声场中介质的压缩和伸张，即为超声的机械效应。声频率较高时，正负压变化很快，细胞还未感觉到压缩期的压力时，声场已经转换为负压了。而低频时，声压变化比较慢，声场中的细胞受到正压或负压的时间较长。所以在不使用微泡的情况下，单纯使用超声干预时，应该是低频超声对细胞的作用的机械效应更明显。而且如果液体中所含有的气泡较少，这时超声对细胞的影响主要是通过机械效应来实现。

在既往的很多实验中，使用的多为高机械指数的超声干预平滑肌细胞，声强高，对组织的损伤性大。而且由于介质的吸收及内摩擦的损耗，一定时间内的超声连续作用可使介质中声场区域产生温升，难以判断超声对细胞的影响是由于机械效应还是热效应。由于单位时间内由于声吸收引起介质的温升与声频率的平方大致成正比关系，低频声场中更不易出现组织温度的升高。张波等发现在低频超声辐照（输出电功率135W，声压100kPa，声强1W/cm^2）50s内，细胞并未出现明显的即刻死亡，但24h细胞凋亡率随超声辐照时间的延长而增加。这说明，在50s以内，超声并未使细胞发生即刻大量的坏死，但给细胞下达了凋亡的自杀信号，而且有其强度随超声辐照剂量增大而增大的趋势。

第三节　超声靶向微泡破裂的转染原理

目前的研究认为超声波本身便具有促进基因转染的作用，联合使用超声造影剂微泡可进一步增加转染效率。其原理主要是目的基因通过表面黏附或内部包裹的方式与微泡结合，然后通过超声介导在靶细胞或组织中，由微泡靶向传输基因或药物，超声的击破效应可以导致组织胞膜的通透性增高；而微泡又能降低超声的空化阈值，从而增强击破效应，使局部毛细血管破裂和邻近组织细胞间隙增宽，从而使目的基因更容易进入组织细胞内而提高局部组织及细胞的基因转染和表达，达到基因治疗疾病的目的。所谓击破效应是指液体中存在的微小气泡在超声场负压相半周期迅速膨胀，而在正压相半周期急剧收缩直至内爆。在微泡受压体积压缩期产生高温、在微泡极度弛张、瞬间破裂期产生高压。同时产生激波并吸收大量声能，集中释放在极小的区域，因而产生了局部高温高压现象。Hallow 等证明空化效应释放出强大的声能，引发多种生物效应，造成声孔形成。胞膜出现暂时且可逆的小孔，使胞外大分子能得以进入细胞的现象称为声孔效应。声孔效应可能为基因成功转染的基础。虽然击破效应和机械效应使胞膜通透性增加被认为是增强基因转染的主要原理，但超声靶向微泡破裂促进基因转染效率的确切机制仍存在疑惑之处。Bekeredjian 等认为目的基因转染也与超声、质粒及微泡的结合方式有关。他们并不直接将目的质粒与微泡混合转染，而是先采用微泡和超声处理大鼠，然后静脉注射质粒，结果未发现任何质粒表达。由此可以认为胞膜通透性增加不是超声靶向微泡破裂增加转染效率的唯一的机制，而是多因素影响的过程，其详细机制尚在进一步研究中。

第四节　声动力学疗法的局限性

声动力学疗法是指利用超声穿透生物组织，超声声场作用于细胞，使细胞表面产生应力改变，或激活细胞内的声敏剂而产生具有高氧化活性的单线态氧等自由基，或从而导致细胞不可逆性损伤的新型疗法。声动力学疗法不仅能有效抑制过度增生细胞的生长而且能诱导其凋亡。

自 1968 年超声造影剂进入我们的视线以来，最受到学者们关注的即其安全性的问题。用于临床诊断的超声频率高、强度低，对人体的组织细胞不会产生损害，已广泛应用于临床。而超声靶向微泡破裂技术所要求的超声参数则不同，为高声强、低频率。高强度的超声会引起组织细胞不可逆的损伤，且超声联合微泡所产生的击破

作用，即在微泡破裂的瞬间所释放出巨大的声能与高温，都会使得组织细胞受到损伤的风险大大增加。并有学者认为超声靶向微泡破裂还能通过局部产生自由基和微射流，引起血管内皮损伤，进一步损害细胞和组织。

低频超声与微泡对细胞的影响主要有两个方面，即直接的力学影响和激活声敏剂产生的体液调节。当液体中的微小气泡受到超声声场作用时，将不断地产生压缩和膨胀（即微泡共振期）。在低声压时，这种压缩和膨胀是线性的；在高声压时，这种压缩和膨胀呈为非线性特征。含有气体的微泡剂在超声的作用下将声的能量高度集中在气泡中，产生压缩和膨胀，当声能达到一定强度时，可导致微泡破裂，甚至导致气泡崩裂，瞬间释放出高温、高压、光、微波、机械等大量能量，包括生成强大的射流和冲击波，使周围组织遭到破坏，这就是所说的超声击破效应。微泡崩溃时将形成局部的高温、高压、放电和声致发光等，不仅可使微血管破裂、内皮细胞间隙增宽，还可损伤胞膜，使胞膜产生微小的声孔，导致胞膜的通透性大大增加。在相同的声辐照条件下，造影剂浓度低，即气泡与细胞的距离大，表现为可修复性。当辐照时间延长，或造影剂浓度增大，气泡与细胞间距离缩小，使胞膜上发生的声孔无法修复时，即转化为致死性效应。声孔效应可使胞膜出现“暂时”的或“永久”的微孔，从而导致组织细胞通透性增加，毛细血管损伤等。

使用超声微泡造影剂时血液温度升高和溶血等不良反应始终是研究中所面临的问题。从目前的研究来看，超声辐微泡造影剂技术相对较为安全，不良反应较低，但是如果对微泡浓度和辐照剂量控制不当，也可产生不良反应。另外，如何使目标基因定向在靶器官安全、稳定的表达同样是需要解决的问题。利用微泡作为载体运载药物是一项具有发展前景的技术，但如何降低对细胞、组织和器官水平的不良反应，仍需进一步研究和攻克。

第五节　超声微泡对血管内皮细胞的不良作用

超声击破效应是超声造影剂作用的最重要机制。在低声压下，微泡产生对称性压缩和膨胀，其直径保持相对恒定而不发生破裂，此称稳态空化。在高声压下，微泡压缩膨胀呈不对称性，最终可发生破裂，此称瞬态空化。诸多研究表明，适当的超声辐照可使微泡发生空化效应，使血管内皮细胞间隙增宽，血管壁通透性增大同时在胞膜上产生一过性空隙，从而提高胞膜通透性，促进药物进入细胞。

低频超声抑制肿瘤血管形成、诱导血管内皮细胞凋亡的应用已成为肿瘤治疗的新方向。超声联合微泡破裂时产生的击破作用对于血管内皮细胞具有明显的抑制增生和促进凋亡的作用。国内外多个实验结果证实超声联合微泡剂可诱发辐照部位的血栓形成，应用低频超声联合微泡剂治疗实体瘤时会使受照射部位血管内皮细胞损伤和凋亡而形成血栓，导致该处缺血缺氧使肿瘤细胞损伤和坏死而达到治疗目

的。低频低功率超声诱导造影剂微泡致肿瘤血管栓塞疗法近年来也越来越受到众多学者的关注。日本 Tokurou 等报道，应用声动力学疗法有效抑制离体平滑肌细胞增生，也能抑制兔髂动脉支架内的平滑肌细胞增生。笔者将超声联合微泡剂应用于经皮腔内血管成形术后的实验犬，观察低频超声辐照联合微泡对体外培养的大鼠主动脉平滑肌细胞凋亡的影响。此法联合不同浓度的 SonoVue(0.5×10^6、1.0×10^6、1.5×10^6、2.0×10^6/ml)，使用 42.6kHz 超声分别辐照大鼠主动脉平滑肌细胞 10s，20s，30s，空白对照组不作任何处理。台盼蓝染色分析辐照后即刻细胞生存率，流式细胞仪观察辐照后 24h 细胞凋亡率。结果细胞的死亡和凋亡与微泡浓度及辐照时间相关。当超声在微泡浓度达到或超过 0.5×10^6/ml，联合辐照 30s 以及微泡浓度达到 2.0×10^6/ml，联合辐照 10s、20s 时，细胞大量死亡。在超声辐照 10s 时，辐照后 24h 细胞凋亡率随微泡浓度的增加而增加，但在微泡浓度低于 1.0×10^6/ml 时，细胞即刻生存率并无显著减少。在超声辐照 20s 时，细胞即刻生存率随微泡浓度的增加而减少，辐照后 24h 细胞凋亡率在微泡浓度为 0.5×10^6/ml，1.0×10^6/ml，1.5×10^6/ml 时差异无统计学意义。在一定声辐照强度范围内，低频超声辐照后 24h 细胞凋亡率随强度增加而增加，但超过一定程度，则无法增加细胞凋亡率，只会导致细胞死亡。低频超声辐照联合微泡的击破作用有望减低抗血小板药物的使用剂量、节省医疗费用，减少抗血小板药物的并发症，降低术后再狭窄的发生率。在疾病治疗上的基础和临床研究向人们展示出了美好的前景，特别是超声联合微泡剂的安全性。

对于不宜切除的肝肿瘤的常用治疗方法，是通过使较大管径的肝动脉栓塞进行所谓的“休眠疗法”(dormancy therapy)。但是对于给肿瘤直接提供营养的微血管和毛细血管则往往束手无策。近年来，国内东南大学吴巍等研究发现低频低功率超声联合造影剂微泡可诱发肿瘤组织内大面积微血管和毛细血管栓塞，阻断肿瘤细胞的营养供给，对肿瘤有一定治疗作用。他们在大量动物实验中发现，单纯超声辐射作用引起的血管栓塞率较低，仅有 34.15%的血管发生了不同程度的栓塞。当超声联合微泡造影剂作用时，血管栓塞率显著提高，达到 89.11%，阻断了作用区域的直接血液供给途径。他们利用超声微泡血管栓塞方法进行了临床试验，对于 50 名患者的临床试验结果表明，约 70%的患者有肿瘤缩小或增长减缓以及症状减轻的疗效。由于超声微泡血管栓塞技术是非创伤性的，十分安全，极大地减少了患者痛苦，改善了患者的生活质量。因此，是非常值得进一步探索的肿瘤治疗新技术。

低频超声联合微泡破裂技术对于血管内皮细胞的不良影响主要表现为超声击破作用引起的细胞损伤及凋亡，但将其作为对于肿瘤的治疗新策略却是创新独到。低频超声联合微泡剂作为一种新的肿瘤治疗方法，其应用前景广泛。

第六节　超声靶向微泡破裂技术影响因素及安全性问题

超声靶向微泡破裂技术对不同器官组织的生物学作用程度的不同会造成药物传输及基因转染效率的不同。主要受到三个方面的影响：①介导超声的参数；②所使用微泡的特性；③微泡输入的途径及超声微泡作用局部的环境。与超声相关的参数变量有声强、持续时间、频率、束流截面、衰减作用等，而对超声参数优化的重要性体现于该参数设定，能产生足够的声能并产生尽可能多的外溢孔，使得所传输的药物及基因能进入到细胞及组织间隙中，提高药物作用效能及基因转染效率。但这应基于在细胞组织耐受并不会产生明显不良反应的基础上。所以说对超声参数的优化对于成功的超声靶向微泡破裂技术介导药物传输或基因转染都是至关重要的。在组织能耐受的情况下高声强和低频超声照射对细胞转染是最为有效的，且超声辐照的时间不宜过长，否则微泡会因为长时间的超声辐照而被大量清除，使转染效率降低。Zarnitsyn 等采用两种不同的 pEGFP-N1 及 pGL3 对 DU 145 前列腺癌细胞进行转染，进而以优化转染过程中声强、微泡浓度、细胞密度、质粒浓度、温度、辐照时间等转染条件，实验结果显示优化后的超声参数能在保证细胞耐受及 DNA 质粒完好的条件下提高了转染效率。

微泡的性质也是超声靶向微泡破裂介导药物传输及基因转染的重要因素，可以说只有适合的微泡才能保证运输转染的完成。微泡相关变量有微泡外壳成分构成、微泡中气体的性质、剂量、浓度、输注时间等，当超声造影剂微泡结合脂质体或阳离子聚合物时，也会明显增加转染效率。由于超声靶向微泡破裂介导转染的效率还受到造影剂给药途径、转染部位、超声仪器等诸多因素的限制影响，研究者们对超声靶向微泡破裂各方面影响因素的限定至今仍然无法达成共识。

但目前绝大多数学者还是认为超声靶向微泡破裂是较病毒转染方式相对安全的技术。Hynynen 等将去除部分颅骨的新西兰兔作为实验模型，采用超声联合微泡造影剂对实验模型的脑部进行 20s 的辐照，声强为 16～690W/cm^2，实验结果显示联合微泡超声局部辐照可使血-脑屏障短暂地、可逆地开放，并不引起损伤。Chen 等实验也显示了高强度超声几乎不引起心肌组织的损伤以及心功能降低。并且大多数关于超声靶向微泡破裂实验多采用离体器官或细胞为研究对象，且使其剂量远大于真正临床所需基因的剂量。所以超声靶向微泡破裂技术在药物传输及基因转染过程中对人体产生损伤的概率应该很低。

（张宇辉　金佳美）

第七节 高能低频超声在治疗冠状动脉内血栓中的作用

再灌流治疗急性心肌梗死的目的是要缩短梗死相关冠状动脉闭塞的时间、快速获得心肌微循环水平的再灌流，常采用药物或经皮冠状动脉介入(PCI)对其进行治疗。目前无论用PCI或者药物溶栓治疗都有一定的局限性。高能低频超声治疗冠状动脉内血栓弥补了溶栓药物或PCI的不足。溶栓治疗已成为低频超声联合微泡剂技术十分有前景的应用方向。研究证实，在理想的条件下超声与微泡合用可以溶解血栓，Molina等对111位使用溶栓剂组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, t-PA)治疗的急性卒中患者进行了评估，其中接受t-PA超声-微波-微泡治疗的38位患者的2h血管再通率及血管完全再通率都显著高于t-PA及tPA/US组，24h后的运用美国国立卫生研究院卒中量表(NIH Strok Scale, NIHSS)得分也明显的高于另两组。据Flores等将t-PA和超声-微泡的联合应用不仅仅能进行更为有效的溶栓治疗，也能显著地降低对使用t-PA治疗急性卒中患者的主要并发症颅内出血(intracranial hemorrhage, ICH)。高能低频超声正有望成为这种使栓塞血管再通的有效方法，它提供了一种独特的非药物治疗方法来提高纤溶治疗的效果，还能提高冠状动脉再灌流、减少溶栓药物的出血并发症。

一、高能低频超声治疗冠状动脉内血栓的机制

高能低频超声与小剂量t-PA合用能显著加速纤维蛋白溶解，提高组织灌流，纠正酸中毒，减少出血并发症，因此其溶栓作用是确切而有效的。超声通过消除动脉栓塞或间接提高血供，增加缺血区的血流，来加速血栓溶解和提高组织灌流，从而快速逆转心肌缺血。它对保护缺血组织、防止心肌进一步坏死起着重要的作用。超声的另一个优点是还能减少溶栓药物的用量，减少出血的并发症。

在超声与血管介入联合治疗的过程中，术前无需再给予硝酸甘油、钙拮抗药或其他血管扩张剂来防止血管收缩，在发现末梢血管痉挛时也无需给予血管扩张剂治疗。因为超声能量本身就是最有效的血管扩张剂，它可以使血管舒张、逆转电压依赖及受体介导的血管收缩。另外，超声还能增加末梢血流，减少急性再栓塞，提高介入治疗的安全性。

自1976年Trubestein首次使用血管内高频超声溶解血栓获得成功后，利用超声进行溶栓治疗受到广泛关注。尽管单用超声可以使血栓溶解，但其作用有限。1995年，Tachibana等就提出，应用声能下组织的振动及微泡的可伸缩性增强靶向溶栓作用。其机制可能是超声拉坏微泡产生的击破效应，可致血栓表面机械损伤，血栓中的纤维被拉长、切断或损坏，增加纤维蛋白暴露于纤维蛋白溶解因子的概率，同

时也使溶栓药物更容易与血栓内部成分接触。此外，微泡进入血栓后，可激活新的纤溶酶与血栓的结合位点，进一步增加纤溶酶在血栓中的进入量。Suchkova 等证实，27kHz 低频脉冲超声比更高频超声在 t-PA 溶栓作用中更为有效，进一步支持击破效应相关的血栓溶解理论。Mizushige 等研究认为超声微泡介导溶栓治疗的效果与微泡结构有关，通过对三种微泡造影剂和空白对照组比较研究发现：不同微泡介导的溶栓效果有显著差别，而微泡的稳定性是影响治疗效果的关键。由于急性血栓（新鲜血栓）的回声与血液回声基本相似，使超声对急性血栓的检出率受到限制。许多生物活性分子参与了血栓形成的过程。在微泡表面连接针对这些活性分子的特异性配体或抗体，研制可靶向结合于血凝块的微泡，有助于急性血栓显像。若将靶向造影剂进一步与溶栓药物相结合，则可显著提高溶栓药物的靶向治疗作用，增强治疗效果，减少因大剂量使用溶栓酶而引起的出血等并发症。有作者认为，MRX408 微泡表面结合有特异性寡肽，与活化血小板的 GPI1 b/11a 受体具有较强的亲和力，这些微泡不仅可与血栓周边或表面黏附，而且可吸收到血栓团块的深面。相对于陈旧性血栓，急性血栓含有更多表达 GPI1 b/11a 受体的血小板，将黏附更多的微泡。因此，MRX408 也有助于急性与陈旧性血栓的鉴别。近年超声微泡携药物进行溶栓治疗的研究日益深入，有望成为一种安全有效的溶栓方法，进入临床应用。

美国 Siegel 的实验室对实验犬心脏发射超声能量，并用血管内超声与定量冠状动脉造影测量冠状动脉内径，在使用超声治疗 30s 后，冠状动脉面积增加了 9%，在超声治疗 3min 后，冠状动脉面积增加了 19%，5min 后增加到 21%。观察到在超声照射的数秒内就引起冠状动脉的扩张，超声治疗对犬冠状动脉产生的扩张作用与向犬冠状动脉内滴注硝酸甘油的效果相似。动物实验表明，血管壁损伤和热效应都不是超声引起血管舒张的机制，低频超声可能通过逆转肌动蛋白丝的分解，引起平滑肌细胞的松弛使血管舒张。不过尚不能排除平滑肌细胞其他有收缩功能的复合结构分解，或超声使平滑肌细胞发生自溶的作用，所以超声引起血管舒张的确切机制还有待于进一步证明。

据文献记载，有些冠状动脉血管因血栓机化及纤维斑块形成使得血管完全闭塞。在行常规介入治疗时，导丝无法穿过血管闭塞部位。超声导管则能破坏血管内斑块和血栓，促使导丝成功穿过病变部位使血管再通。它还能使血管内皮保存完好，并能保留平滑肌细胞的功能。当超声作用于动脉血栓时，99%的微粒直径小于 10μm，大多数斑块碎片直径小于 20μm。

超声的击破作用是超声导致血栓溶解的可能机制，微泡的振动与快速破裂使声波区域的局部压力升高，微泡破裂的机械振动所产生的巨大剪切力能破坏血栓的纤维蛋白复合物并导致血栓的崩解，暴露给更多的纤维蛋白复合物让 t-PA 来发挥作用。当频率大于 1MHz 时，微泡破裂力量的强度大大减少，当频率大于 2.5MHz 时就不产生击破效应。

早期的研究采用大于 500kHz 频率的超声，因超声频率较高，其组织穿透性较差，由于其组织穿透性很差，加之其不可接受的烫热效应限制了其临床的应用。低频率超声却很少出现上述问题，研究发现 40kHz 的低频超声更能提高溶栓效果。另

外，超声对生物组织所起的作用取决于声波的能量大小和组织学特性，组织学特征也是超声产生消融作用的重要决定因素，经超声处理以后的组织破碎分解的趋势与组织的弹性正好相反，它取决于组织中胶原蛋白和弹性蛋白的含量，这些原理成为在特定的能量水平下组织破碎的基础。超声的组织消融作用具有高度的组织选择性，即超声对血栓有消融作用，而对于富含弹性纤维的动脉血管壁却不会产生损伤作用。不过应强调的是随着超声能量的升高组织选择性也随之消失。

二、导管介入高能低频超声治疗冠状动脉内血栓

应当强调的是，尽管国内外文献对导管介导的超声治疗冠状动脉内血栓的研究有一些记载，但是至今导管介入超声在国外并未获得行政管理部门的临床应用许可，这可能由于在临床实际应用导管介入方法进行超声治疗过程中曾经发生的意外死亡事件，成为国外行政管理部门暂不能批准导管介入高能低频超声临床许可的主要原因。

据文献报道，Cannon 等用导管介导的超声对 14 名心肌梗死患者进行治疗，对用常规介入治疗导丝未能穿越病变部位的患者，用 20kHz 超声治疗 15min，其结果证实超声导管穿过栓塞的成功率为 71.4%。如果将治疗后血管狭窄程度小于 50%、没有死亡、心肌梗死以及急性血栓形成视为试验成功，其结果获得了 42.8%的成功，所有成功的病例都放置了冠状动脉内支架。由此可见，超声对于用常规介入治疗失败的患者，它能提供有效的方法使导丝穿过冠状动脉血栓栓塞部位。

超声能使介入导丝成功地穿过血管闭塞部位的可能解释是由于击破作用、微液流以及机械破碎作用。击破作用的形成是由于生物体内有很多气体微泡存在，当这些微泡遇到超声时它们就会受到正负反复交替的压力作用而被压缩，微泡会逐渐变大，当达到一个临界值时就形成了微液流，它是介质中由于微泡震荡而形成的二次运动。微液流和击破效应产生了局部区域非常强大的切应力，足以破坏亚细胞结构，从而使得导丝能穿透血管闭塞部位。另外，机械粉碎作用也帮助导丝穿过闭塞部位，这是由于导管顶端像一个震动的“手提钻”通过物理作用穿过闭塞部位，尤其可穿过纤维基体。

目前临床上用血管内超声导管进行冠状动脉内溶栓取得了一定的疗效，Halkin 等用血管内超声导管治疗急性冠状动脉综合征取得了良好的治疗效果，在对 15 例冠状动脉左前降支栓塞所致的急性心肌梗死患者先给予溶栓、扩冠药物治疗，再进行冠状动脉超声溶栓，然后行球囊扩张术。使 87%患者的心肌梗死部位血管达到了心肌梗死溶栓(TIMI)3 级。该研究表明超声作用于病变部位能降低冠状动脉狭窄程度和压力梯度，并且能增加冠状动脉的血流量。在急性冠状动脉综合征时，超声非常适合治疗栓塞性病变，它能在进一步的介入治疗之前溶解血栓，且不易引起血管壁损伤。因此，冠状动脉超声溶栓对于不管是严重的还是持续时间长的血栓，其溶栓作用都是有效的、安全的。Steffen 等比较了超声作用前后血管直径的变化，观察导管介导下高能低频超声对正常犬冠状动脉的作用，结果见超声使冠动脉血管直径由平均 1.87mm 增加至 2.76mm(增加 48%)。实验表明高能低频超声能使冠状动

脉舒张，并解除其痉挛。

血管内超声导管进行冠状动脉超声溶栓属于创伤性治疗范畴，具有一定的风险性，实际操作过程相对较复杂，且不宜重复应用。因此，需要寻找一种无创伤性治疗手段，那就是经胸高能低频超声。后期的研究发现不论是使用导管介导或是经胸壁发射超声的方式均能溶解冠状动脉内血栓。虽然临床证实了导管介导的超声确实有一定的疗效，但是导管介导方法存在明显的缺点，除了创伤性置入冠状动脉内导管所带来的风险，限制其临床应用外，超声导管的弯曲度可引起超声能量丢失，导管顶部的尺寸及其与靶组织的距离等因素都会影响溶解冠状动脉血栓的作用。再者，超声导管所产生的热量对血管也是不利的。心导管介入超声治疗冠状动脉内血栓因操作困难、风险较大，且在国外并未获得临床应用的许可。目前已基本放弃了导管介导超声治疗方式，而把眼光转向经胸高能低频超声治疗血栓上。曾经困扰经胸高能低频超声治疗血栓试验的主要问题只是放置在胸壁上的超声换能器产生热效应容易灼伤皮肤，后来在超声治疗仪器上加一个简便的超声探头水冷却系统，就解决了超声能量对皮肤的灼伤。人们在开发经胸壁高能低频超声治疗血栓时发现，超声因其能透过胸壁，具有不需昂贵的心导管也能同样将声波能量传递到冠状动脉内且不损伤周围心肌组织的优点。

三、经胸高能低频超声治疗冠状动脉内血栓的应用

人们经过 20 年的努力，已经了解到经胸高能低频超声治疗冠状动脉内血栓，在心肌梗死相关动脉区域快速地重建前向血流、挽救缺血心肌方面的良好作用。对冠状动脉的超声治疗先是从溶解普通动脉血栓开始的，Siegel 最早以 48 根实验性兔髂动脉血栓为对象，将其分作单用超声、单用 t-PA、超声加 t-PA 三个治疗组，用血管造影及血管组织病理学评估疗效。单用 t-PA 组 17 根髂动脉中，只有 1 根血管再通（6%）；在单用经皮超声治疗组中，14 根血管也只有 1 根开通（7%），这就是说单用超声却未发现我国文献描述的消融血栓的明显效果。Siegel 等应用 17 根髂动脉经超声加 t-PA 联合治疗后有 59%（10/17）血管再通。该实验研究表明，经皮高能低频超声与 t-PA 联合应用能增强药物对动脉血栓的溶栓效果。

还有学者比较了单独使用经皮 40kHz 超声、单独使用 t-PA、经皮超声和 t-PA 联合应用三种方法在兔股动脉阻断实验中的作用，也证实了单独使用超声或 t-PA 仅有轻微的血栓溶解，而在超声和 t-PA 联合应用后才出现了再灌流作用。同时观察到血栓栓塞后组织的 pH 由正常降至平均 7.05，而超声治疗后能将组织的 pH 提高至平均 7.34。该实验提供了经皮高能低频超声与 t-PA 合用时具有显著加速纤维蛋白溶解、增加组织灌流和纠正酸中毒的证据。在超声加 t-PA 治疗犬左冠状动脉前降支血栓的实验中，观察到 12 只心肌梗死犬在治疗后有 10 只心肌血流达到 TIMI 2 级或 3 级。病理学检查也证实了冠状动脉的开放率，认为超声极大地增加了 t-PA 的溶栓作用。实验研究表明高能低频超声能溶解人离体冠状动脉与犬冠状动脉栓塞模型中的血栓，超声还能增加离体的人钙化冠状动脉血管的弹性。临床试验表明超声能使慢性栓塞的股动脉再通，由此进一步提示经胸高能低频率超声对于治疗冠

状动脉内血栓具有潜在的作用。

Siegel 在体外溶栓实验中，还研究了高能低频超声与溶栓剂、抗血小板药物、糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂合用的作用。发现高能低频超声能增加溶栓剂、抗血小板药物的溶栓作用。尤其在超声照射下，糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗剂与肝素或 t-PA 合用时，在超声短期作用后即出现了增加溶栓的效果。Siegel 的实验室为了解超声究竟能否改善心肌灌流，用动物实验证实了高能低频超声治疗具有改善心肌组织再灌流的作用，超声能将急性缺血的心肌组织灌流单位增加 19.7%。该实验室的研究仍然证实了单用超声或者单用 t-PA 的溶栓作用有限，12 只经胸高能低频超声治疗犬组能达到冠状动脉血流 TIMI 2 级或 3 级的仅有 4 只，而使用 t-PA 加超声组出现了显著的疗效，而 12 只 t-PA 加超声犬组中能达到 TIMI 2 级或 3 级的却高达 10 只。证实了超声能增加冠状动脉药物溶栓的作用。病理学检查也证实了高能低频超声对皮肤、软组织、心脏、肺未见损害。超声安全可靠，具有不增加出血风险而无创伤性地改善冠状动脉开通的作用。高能低频超声显著增加了阿司匹林及肝素在支架内抗血栓的作用，研究发现单用超声加生理盐水对支架内血栓无作用，超声与阿司匹林及肝素合用能使支架内血栓减少一半（49%），提示超声作为一个附加的溶栓治疗起改善作用。国外的研究主要局限于动物实验，仅有少量临床前试验研究，观察其对 25 例心肌梗死患者，超声加溶栓治疗可以增加溶栓药物的开通率。从上述实验资料来看，应当客观地承认单独使用经胸高能低频超声对溶解冠状动脉血栓的疗效十分有限，但是高能低频超声与 t-PA 等溶栓药物联合应用会对冠状动脉内血栓产生显著的疗效。

鉴于经胸高能低频超声能配合溶栓药物治疗冠状动脉内血栓，超声技术基本解决了超声探头对皮肤的灼热损伤问题。在多篇实验性经皮超声治疗血栓过程中，均未发生血管栓塞、血管断裂、穿孔等损害现象，证实了高能低频超声的安全性。目前应当说超声已经具备了实现在治疗急性心肌梗死临床上的应用的条件。可以说，经胸高能低频超声有望取代导管介导的超声成为治疗冠状动脉内血栓的发展方向。经胸高能低频超声对人体无创伤、风险度很小，能在治疗过程中反复应用，与 t-PA 等溶栓药物联合应用于溶解冠状动脉内血栓，能减低溶栓药物的使用剂量、节省医疗费用，减少溶栓药物的并发症。经皮或经胸高能低频超声有望成为今后临床治疗人类冠状动脉内血栓的重要手段之一。

（陈　明）

参考文献

1 Siegel R J. Ultrasound augmentation of thrombolysis and tissue perfusion. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2004, 24: 156～163

2 Polak J F. Ultrasound energy and the dissolution of thrombus. *N Engl J Med*, 2004, 351: 2154～2155

3　Siegel R J, Luo H. Ultrasound thrombolysis. *Ultrasonics*, 2008, 48 (4): 312～320

4　Suchkova V N, Baggs R B, et al. Effect of 40-kHz Ultrasound on acute thrombotic ischemia in a rabbit femoral artery thrombosis model. *Circulation*, 2000, 101:2296～2301

5　Atar S, Rosenschein U. Perspectives on the role of ultrasonic devices in thrombolysis. *J Thromb Thrombolysis*, 2004, 17:107～114

6　Atar S, Luo H, Birnbaum Y, et al. Augmentation of in-vitro clot dissolution by low frequency high-intensity ultrasound combined with antiplatelet and antithrombotic drugs. *J Thromb Thrombolysis*, 2001, 11:223～228

7　Neuman Y, Rukshin V, Tsang V, et al. Augmentation of in-stent clot dissolution by low frequency ultrasound combined with aspirin and heparin. An ex-vivo canine shunt study. *Thromb Res*, 2003, 112:99～104

8　Alexandrov A V, Mikulik R, Ribo M, et al. A pilot randomized clinical safety study of sonothrombolysis augmentation with ultrasound-activated perflutren-lipid microspheres for acute ischemic stroke. *Stroke*, 2008, 39(5):1464～1469

第二十一章 声弹性成像

生物组织的弹性或者硬度很大程度上依赖于组织的分子构成以及这些分子构成块在微观、宏观上的组织形式。在某些正常的组织中，不同的解剖结构之间存在较小的弹性差异。例如，在正常乳腺中，纤维组织通常比乳腺组织硬，而乳腺组织反过来又比脂肪组织硬；在正常肾脏组织中，肾实质与肾髓质或者肾锥体之间也存在一定的弹性差异。某些正常的组织与病理性的组织之间，存在较大的弹性差异。临床触诊的基本原理就是对组织施加一个低频的压力，利用手指的触觉定性地测量组织的响应，从而得到组织弹性的定性估计。生物组织的弹性信息对于疾病的诊断过程具有重要的参考价值。然而，包括 X 线成像、超声成像、磁共振成像、计算机断层扫描等在内的传统医学成像模态都不能直接提供弹性这一组织的基本力学属性的信息。近 15 年来，弹性成像（elastography，elasticity imaging）得到了迅速的发展。该技术能得到关于组织弹性的信息，弥补了医学成像模态的不足，具有非常重要的临床价值和广阔的应用前景。

第一节　声弹性成像原理

弹性成像的基本原理为对组织施加一个内部（包括自身的）或外部的动态、静态、准静态或者动态的激励。在弹性力学、生物力学等物理规律作用下，组织将产生一个响应，例如位移、应变、速度的分布有一定的差异。简单地说，弹性模量较大即较硬的组织应变较小，或者振动的幅度较小或速度较大。利用超声成像、磁共振成像或者光学成像等方法，结合数字信号处理或者数字图像处理的技术，可以估计出组织内部的相应情况，从而反映组织内部的弹性模量等力学属性的差异。

根据采用的成像模态的不同，弹性成像主要包括声弹性成像（acoustic elastography）和磁共振弹性成像（MR elastography，MRE），还有光学相干断层弹性成像（optical coherence tomographic elastography）等。根据组织激励方式的不同，声弹性成

像可以分为采用静态或准静态压缩的弹性成像、血管弹性成像（vascular elastography）、心肌弹性成像（cardiac elastography）、采用低频振动激励的声弹性成像（sonoelastography）、基于脉冲激励和超快速超声成像系统的瞬时弹性成像（Transient elastography）或者脉冲弹性成像（pulsed elastography）、采用声辐射力激励的声辐射力叩击成像（acoustic radiation force impulse imaging，ARFI）、辐射力成像（radiation force imaging）、剪切波弹性成像（shear wave elasticity imaging，SWEI）和超速剪切成像（supersonic shear imaging）、利用超声激励的声发射技术（ultrasound-stimulated acoustic emission）的振动声成像（vibro-acoustography）和谐波运动成像（harmonic motion imaging）等。采用静态或准静态压缩的声弹性成像的原理是：对组织施加一个微小的应变（如1%的量级），对组织压缩前、后的射频或者包络信号进行斑点追踪（speckle tracking），估计得到组织内部的位移分布（一般为纵向位移），从而得到组织的应变分布（一般为纵向应变）。得到的应变分布以灰度图或者伪彩图的形式表示，称为弹性图像或者应变图像。因此，声弹性成像也称为应变成像（strain imaging）。位移估计一般采用互相关函数的最大值位置或者相位为零的位置作为位移的估计。为了提高计算速度，也可以采用绝对值差和（sum of absolute differences，SAD）或者平方差和（sum of squared differences，SSD）代替互相关函数。射频信号包含了比包络信号更丰富的信息，能提高位移估计的精度和分辨率；而包络信号得到的结果更为平滑。

血管弹性成像利用气囊、血压变化或者外部挤压来微创或无创地激励血管，估计血管的运动即位移（一般为纵向），得到血管的应变分布，从而表征血管的弹性。还有一种特殊的血管弹性成像，称为触摸成像（palpography），反映的是血管内壁的一维信息，具有良好的稳定性和计算速度，结果称为触摸图像（palpogram）。血管弹性成像可用于估计粥样斑块的组成成分、评价粥样斑块的易损性、估计血栓的硬度和形成时间，甚至观察介入治疗和药物治疗的效果，具有重要的临床价值。心肌弹性成像的原理与采用静态压缩的弹性成像类似，但采用的激励是自身的心脏收缩-舒张。连续采集两帧数据的时间内，组织的运动较小，可认为是准静态的。估计组织沿探头径向的位移，从而得到心肌的应变、应变率和速度等参数的空间分布以及随时间的变化。

心肌弹性成像能准确客观地对局部心肌功能进行定量评价，具有高精度、高分辨率（时间、空间）、角度无关性以及很好的重复性等优点，可能用于心肌梗死和心肌缺血的定位。

采用静态或准静态压缩的声弹性成像是最基本的方法，很多其他方式的声弹性成像也是用同样或类似的方法进行位移估计或者应变估计。并且弹性成像一词最初出自采用静态或准静态压缩的声弹性成像。因此，狭义的弹性成像仅指这种成像方式。

第二节　弹性成像理论的进展

一、应变滤波器

弹性成像理论方面的一个重要成果是应变滤波器(strain filter, SF)理论的建立和发展。应变滤波器的基本思路是研究不同的组织应变值对应的弹性成像(应变估计)的信噪比(elastographic signal-to-noise ratio, SNRe)的上界。由应变滤波器结果可以定义弹性成像的一些性能指标,例如动态范围(dynamic range)定义为最大信噪比一3db位置对应的两个应变值的比,而灵敏度(sensitivity)则定义为这两个应变值中较小的值。应变滤波器是声弹性成像中的一个重要概念,可用于评价和预测不同参数和算法的影响和效果。通过对应变滤波器的理解,可以加深人们对声弹性成像效果的理解,并可指导人们采用合适的方法和参数以获得最佳的成像效果。例如,常用的信号拉伸或者压缩扩展(temporal stretching)的方法、多次压缩(multi-compression)的方法、动态范围扩展(dynamic range expansion)的方法、组织非纵向位移(transverse displacement)的影响、基于包络信号的位移估计方法、非平稳性因素、采样率和采样深度的影响等都可以利用应变滤波器来分析。

二、对比度传递效率

组织内部的应变分布不仅与组织的弹性模量分布有关,还和组织的形状和边界条件等因素有关。因此,应变图像的对比度不能完全反映组织弹性模量的差异。人们定义对比度传递效率(contrast-transfer efficiency, CTE)来描述弹性成像的这种局限性。通过对该参数的研究,可以更清楚地理解应变图像的结果。Ponnekanti等人利用有限元方法研究了均匀组织中含一个圆形异物的对比度传递效率,结果表明,弹性成像检测弹性模量较大的异物(硬块)比检测弹性模量较小的异物(囊肿)更有效。进一步,Kallel等人推导了无限大均匀组织中含一个圆形异物的解析解,从理论上进一步证明了该结论。他们还研究了异物与周围组织的弹性模量差异连续变化情况下的对比度传递效率。以上都是假设二维平面应变问题。

三、对比度噪声比

提高对比度和减小噪声都能提高对异物的检测能力。然而,噪声大小与应变是通过应变滤波器与应变非线性地联系起来;提高应变的对比度,同时也将增大噪声。为此,人们提出弹性成像的对比度噪声比(elastographic contrast-to-noise ratio, CNRe),它是声弹性成像的一个重要参数,直接关系到弹性成像对组织内部异物的检测能力。该参数包含了两个方面的因素,即对比度和噪声,或者弹性成像信噪比

和对比度传递系数。将利用应变滤波器得到的弹性成像信噪比的上界与对比度传递系数结合起来，就可以得到对比度噪声比的上界。通过比较不同参数的对比度噪声比的上界，可以选择合适的参数以获得最好的异物检测能力。

四、分辨率的研究

近年来，研究人员开始研究弹性成像的分辨率，包括纵向分辨率和横向分辨率。结果表明，弹性成像的纵向分辨率与超声的波长在一个数量级上，即与超声图像的纵向分辨率相当，主要由超声系统的参数（包括探头中心频率及其带宽）决定。当系统参数确定时，成像算法中参数的选择对纵向分辨率有影响，纵向分辨率可以表示为互相关分析中的数据窗长和间隔的双线性函数。

Alam 对自适应拉伸的位移估计方法的楔形异物仿真研究表明，数据窗间隔的作用较大；而 Srinivasan 对一般的位移估计方法的理论分析表明，数据窗长和间隔的作用是一样的。Righetti 等人对均匀组织里面分布的两个异物可分辨距离进行了纵向分辨率和横向分辨率的仿真研究。Srinivasan 还给出了横向分辨率的理论公式。Liu 等人则从频域角度，利用局部脉冲响应（local impulse response）和局部调制传递函数（local modulation transfer function）来研究声弹性成像的纵向分辨率。

五、参数的折中

Varghese 等人系统分析了不同参数对应变滤波器和对比度噪声比的影响，从而研究参数之间的折中或权衡。这些参数包括超声系统的参数（探头中心频率、带宽、信噪比、波束宽度）、信号处理的参数（数据窗的长度和间隔）、力学和组织的参数（施加应变、组织纵向应变、横向位移与垂直于扫描平面的位移噪声的解相关、超声的衰减、组织弹性对比度、应力-应变的非线性关系）。例如，数据窗的长度增大能提高信噪比和对比度噪声、灵敏度、动态范围，但是当施加应变较大的时候，则需要选择较小的数据窗长度，而且数据窗长度增大也将降低纵向分辨率。Srinivasan 等人研究了纵向分辨率与弹性成像信噪比和对比度噪声比的折中或权衡，包括数据窗长度、间隔、探头带宽、施加应变、应变对比度等参数的影响。结果表明，在一定的条件下，弹性成像信噪比与超声波长的 3/2 次方成正比，对比度噪声比与波长的平方成正比，纵向分辨率则与波长呈线性关系。因此，纵向分辨率与信噪比及对比度噪声比存在矛盾，参数的选择需要折中或权衡。

第三节　弹性成像算法方面的进展

一、信号拉伸和多次压缩

目前公认的比较好的方法是信号拉伸或者压缩扩展的方法、多次压缩（multi-

compression)的方法。信号拉伸或者压缩扩展的方法通过对压缩后信号的合适拉伸，提高了与压缩前信号的相关性。接着，人们还提出了自适应拉伸的方法，最大限度地提高信号的相关性，并且利用拉伸系数直接估计组织的局部应变；为了克服自适应拉伸的计算量大的问题，Alam 还提出只利用少数几个拉伸系数的方法来估计应变。为了克服组织压缩量较大时对位移估计的影响，有人提出了多次压缩的方法，将大位移分解为小位移之和，逐次对组织施压一个小的位移量，计算出相应的应变分布；最后将多幅应变分布叠加或者平均，进一步提高成像质量。

二、非纵向位移的估计

弹性成像算法方面的一个重要进展是非纵向位移的估计方法。基本的思路是对射频信号进行横向插值，利用互相关的方法估计得到组织的横向位移，从而得到横向应变分布。横向位移的结果还可以用来补偿由于组织的横向位移对纵向位移估计的影响，从而提高纵向位移分布的精度。通过横向应变和纵向应变结合，又可计算出组织内部的泊松比分布情况。进一步可研究多孔介质随时间变化的属性即孔弹性，称为孔弹性成像(poroelastography)。通过组织纵向位移和横向位移的结果，可以得到组织的切应变分布。这对于乳腺癌的检查有重要意义，因为切应变与组织的可移动性(mobility)有关。

三、组织弹性模量的重建

声弹性成像一般只得到组织的应变分布，包含了多种伪像，包括力学方面的伪像和信号处理方面的伪像。前者包括应力衰减引起的目标硬化(target hardening)、异物附近的应力集中造成的力学阴影(mechanical shadowing)和弹性增强(elastic enhancement)以及对比度传递效率低于 100%造成的伪像；后者包括对互相关函数进行抛物线有偏插值引起的“斑马”伪像(zebra artifacts)、当相邻数据窗间隔较小时的“蠕虫”伪像(worms artifacts)以及射频数据幅度突然变化引起的“突出”伪像(underline artifacts)等。一般采用改进的算法来减小信号处理方面的伪像。为了减小力学方面的伪像，利用组织的应变分布估计或位移分布估计，重建出医师可能更感兴趣的组织的绝对或者相对弹性模量分布，即弹性成像逆问题的求解，引起了许多研究人员的兴趣。应变分布不仅与组织的弹性模量分布有关，还与组织的几何结构与边界条件有关。因此，弹性模量的重建比较复杂，要根据具体的实际情况合理地假定先验知识或者充分利用边界条件。已有文献提出了多种弹性模量重建的算法，并已有部分活体实验结果，文献还对弹性成像逆问题的存在性和唯一性问题进行了深入的研究。另外，磁共振弹性成像的逆问题也得到相应的研究。组织弹性模量重建的方法主要分为直接法和迭代法，利用的信息可以是组织的一个方向或多个方向的位移分布，也可以是一个方向或多个方向的应变分布，或者同时利用两方面的信息。可得结果即可以是绝对的弹性模量分布，也可以是相对的弹性模量分布。直接法一般通过组织的应力-应变关系(即物理方程、本构方程、广义胡克定理)，消去组织内部的应力参数，将弹性模量作为未知量，然后通过解析公式、离散化或者数值积分

等方法重建出组织的弹性模量分布。迭代法的思路如下：首先假设组织弹性模量分布的初始值，一般为均匀分布，然后计算组织模型的位移分布、应变分布，将结果与实际测量的数据（位移或者应变）比较，然后根据迭代公式不断更新组织的弹性模量，直到模型的输出接近测量的数据（位移或者应变）。一般采用有限元网格的离散形式，在每次迭代中利用有限元方法进行正问题的计算。

四、应变估计中的差分问题

弹性成像的算法可大致分成三个问题。①如何精确估计组织的位移；②在①的基础上如何准确估计组织的应变；③应变的结果多大程度上反映了组织的弹性差异。第一个问题已经得到较充分的研究，一般采用信号拉伸和多次压缩的方法。对于第二个问题，通过对各种伪像的理解和对比度传递效率的分析，可以更好地解释应变分布的结果；通过逆问题的求解，可以得到组织的弹性模量分布。关于第三个问题，应变在理论上是位移的导数（微分），在实际计算中要采用数值微分（差分）的方法。数值微分操作对于噪声非常敏感，即很小的噪声能引起数值微分结果的很大误差。目前一般的操作是对位移估计去除噪声，如利用移动平均、低通滤波器、中值滤波器和小波分析等方法，或者利用最小二乘法进行分段直线拟合。

五、基于频谱的方法

基于互相关的方法要求组织和系统保持相对的稳定，但是由于呼吸、心脏跳动、血压脉搏波的影响，不太好满足这种条件。压缩后的射频信号在时域压缩的同时，在频域扩展。因此，可以利用压缩后射频信号的频谱中心的移动或者带宽的变化、压缩前、后射频信号的频谱互相关、或频谱自适应拉伸的方法，直接估计组织的纵向应变。结果表明基于频谱的方法在牺牲一定精度的基础上更加稳定。

六、实用化的声弹性成像系统

声弹性成像研究目前还主要是在实验室研究的阶段，多数采用体模实验来验证算法或者系统的可行性和有效性。实验研究中，通常利用步进电机或者螺旋装置驱动嵌有探头的挤压平板对组织施加压缩。这种装置有两个优点：①容易实现压缩方向严格沿着超声探头的纵向；②容易实现微小的压缩量，具体的数值也可以测量。这种装置的不足之处是不容易用于临床的实际应用中。在实际应用中，一般希望由医师手持探头对患者的待检查组织施加一个小的压缩量。但是这种方法很难保证对组织施加的压缩恰好沿着超声探头的纵向；同时压缩量可能偏大，具体数值也不好测量。而且，实验研究中一般采用离线数据处理。临床上最好能进行实时成像。近年来，采用手持或自由臂方式的甚至实时超声弹性成像系统取得一定的进步，得到了一些令人满意的实验结果，一般的思路是采用多次压缩的方法，利用高速采集卡连续采集多帧数据，提高相邻两帧数据之间的相关性；还可能利用非纵向位移估计对纵向位移估计进行补偿、校正，或者利用基于频谱方法提高算法的稳定性。在系统上实现数据的快速采集，同时在算法上也尽量减小运算量，如对压缩前、后信号先进行比特量化再用硬件实现互相关的计

算，或者利用高速的数字信号处理芯片实现一些算法，提高成像速度。Varghese 等发明了一种利用步进电机控制的便携式弹性成像系统，通过手持嵌了探头的压缩块对组织进行扫查，步进电机则自动施加压缩。Doyely 等人使用自由臂方式的弹性成像系统来检查乳腺，探头被限定在有机玻璃的槽内移动，减小了非纵向位移的影响；Hiltawsky 等人也采用限定探头非纵向位移的方式，将探头固定在一个平面上只能沿着一个方向前进或后退，但是他们系统采用的都是离线数据处理。

Yamakawa 等人利用扩展的组合自相关方法(extended combined autocorrelation method)，先后得到 5f/s 和 10f/s 的实时弹性成像，最新的报道可达 12f/s。Srinivasan 和 Ophir 提出一种跟踪组织压缩前、后射频信号的零交叉(zero-crossing)的应变估计方法，其速度比传统的互相关的方法快 30 倍。Zhu 和 Hall 采用 SSD 模板匹配的方法并采用一些提高计算速度的改进措施来实现实时成像。Lorenz 和 Pesavento 利用基于迭代的相位根搜索(phase root-seeking)方法，提高了计算速度，利用时间滤波(temporal filtering)来提高信噪比，最后得到高达 40f/s 的基于 PC 的实时弹性成像，每幅图大约有 100×100 个应变估计值。

(罗建文)

参考文献

1 罗建文，白净. 超声弹性成像仿真的有限元分析. 北京生物医学工程，2003，22：99～103

2 Samani A, Bishop J, Luginbuhl C, et al. Measuring the elastic modulus of ex vivo small tissue samples. *Phys Med Biol*, 2003, 48(14): 2183～2198

3 Chen E J, Novakofski J, Jenkins W K, et al. Young's modulus measurements of soft tissues with application to elasticity imaging. IEEE Trans Ultrason *Ferroelectr Freq Control*, 1996, 43(1): 191～194

4 Zheng Y P, Bridal S L, Shi J, et al. High resolution ultrasound elastomicroscopy imaging of soft tissues: system development and feasibility. *Phys Med Biol*, 2004, 49(17): 3925～3938

5 徐智章，俞清. 超声弹性成像原理及初步应用. 上海医学影像，2005，14(1)：3～5

第四节　声弹性成像在深静脉血栓中的应用

深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)是指血液在深静脉腔内不正常的凝结，是血管外科的常见病、多发病。其中最重要的是下肢近端深静脉血栓形成与肺栓塞。它具有高发病率、高病死率、高后遗症三大特征。目前在我国深静脉血栓的患病率

及确诊率近年来呈逐年递增的趋势。经典的 Virchow 理论认为静脉管壁损伤、腔内血流滞缓、血液高凝状态是深静脉血栓的三大病理基础。不过诊断深静脉血栓单纯依靠临床症状和体征并不可靠，需要借助影像学诊断手段。血管彩色多普勒超声检查为敏感性与准确性均较高的无创性检查，目前已成为深静脉血栓患者诊断的首选方法，且床旁超声检查对于制动患者有较其他影像手段无可替代的优势。另外下肢静脉顺行造影虽被公认为深静脉血栓诊断的“金标准”，但因其属创伤性检查，且费用较高，使其应用范围受到一定限制，多用于无创检查不能确诊的患者及取栓前检查。而放射性核素检查、CT 静脉造影术和 MRI 静脉造影术（MRV）均具有较好的诊断灵敏度与特异度，且能显示整条静脉血管。静脉血栓形成后，无论是选择溶栓治疗还是外科手术，对深静脉血栓判断的重要内容之一就是要了解血栓的栓龄。尽管诊断血栓的方法很多，但常规超声技术对估计血栓栓龄（thrombus age）和鉴别新、旧血栓仍有一定的局限性，也就给选择深静脉血栓最佳后续治疗方法带来困难。

随着血凝块时间的延长，它的质地将逐渐变硬。这是因为在早期血栓内绝大多数为红细胞和呈均匀分布的少量白细胞，新鲜时湿润，有一定弹性，与血管壁无粘连，经过一段时间后，由于血栓内水分被吸收而变得干燥、无弹性。另外，随着时间的推移血栓发生机化，血栓更多的是由胶原蛋白成分和成纤维细胞组成。随着这种变化的发生，血栓与管壁的结合更为紧密，也就是血栓更为稳定。正是由于上述的变化，使得声弹性成像研究血栓的形成时间具有重要的物理基础。

一、声弹性成像的基本原理

声弹性成像（acoustic elastography）的概念最早是由 Ophir 等在 1991 年提出，但直至 2004 年才出现可以在超声仪上使用的设施与软件。国内外学者通过其在人体多个脏器及血管等领域进行了有益探索。弹性是人体组织的基本物理特性之一，不仅正常人的各种组织弹性有很大差别，即使同一脏器的正常组织与病理组织结构的弹性模量也具有较大不同。声弹性成像就是应用超声手段测定组织弹性参数的技术。其基本原理就是对组织施加一个内部或外部的激励，使被测组织以位移、应变、速度的再分布方式产生一个响应，从而可根据所测组织内部应变的大小或弹性参数来判定组织的硬度。即所测组织内部应变若较小，提示组织较硬；所测组织内部应变大，则提示组织柔软。此时结合数字信号处理或数字图像处理的技术，分析组织受压时组织形变前后超声或射频信号的变化，就能测得该组织内部应变，弹性模量等力学参数。弹性成像也可用磁共振技术获取。

血管内弹性成像是利用气囊、血压变化或者外部挤压来激励血管，估计血管的运动即位移（一般为纵向），得到血管的应变分布，从而表征血管的弹性。血管内声弹性成像技术是 Ophir 等在 1991 年提出的，它是一种对血管壁和动脉硬化斑局部力学特性进行的成像技术。国内李仰梅等以超声成像为基础的血管壁弹性显微成像试验，获得了实际血管壁真正意义上的横断面弹性显微图像，将血管力学实验研究推进到了细微结构层次。血管弹性成像可用于估计粥样斑块的组成成分、评价粥样斑块的易损性、估计血栓的硬度和形成时间，甚至观察介入治疗和药物治疗的效果，具有重要的临床价值。

组织弹性成像基本原理主要是通过对组织施加一个内部(包括自身的)或外部的动态或者静态或准静态的激励,收集被测体的某时间段内的各个片段信号,通过灰阶或彩色编码成像显示不同组织(包括正常和病理组织)的硬度(视觉定性),也可计算不同组织之间的硬度比(应变比值),或计算组织的剪切波传播速度来反映组织的硬度,或测量组织的弹性模量绝对值。采用加压式弹性成像时,组织被压缩时,组织内各部分会产生一个沿压缩方向的应变,如果组织内部弹性分布不均,组织内的应变分布也会有所差异。弹性系数大的区域,应变较小,反之则应变较大。近年来发展的实时组织弹性成像(RTE)是将受压前后的回声信号移动幅度变化转化为实时彩色图像,通过彩色图像反映不同组织的硬度。俞清等研究表明 RTE 能较有效地分辨不同硬度的物体,反映的是被测体与周围组织相比较的硬度相对值,物体的大小和位置深度对弹性分级均有一定影响。

二、声弹性成像相关技术

目前有关声弹性成像的技术有多种,如压迫性弹性成像(compression elastography)、瞬时弹性成像、振动性弹性成像(vibration sonoelastography)以及剪切波弹性成像。

(一) 压迫性弹性成像

最早的弹性成像便是使用压迫性弹性成像的技术方法,它通过操作者手持探头施加一定的外力,比较组织受压前后的变化得到一幅相关的压力图。通过调节弹性成像的感兴趣区,比较加压过程中感兴趣区内病变组织与周围正常组织之间弹性的差异。但手工加压法人为影响因素较多,产生的应变与位移可因施加压力大小的不同而不同,也可因压、放的频率快慢而不同。

(二) 瞬时弹性成像

瞬时弹性成像是应用一个频率的间歇振动造成组织位移,然后用组织反射回来的声波去发现组织的移动位置。通过这种方法可得到感兴趣区中不同弹性系数的组织的相对硬度图。它由 Catheline 等于 1999 年提出。该技术价格便宜,检查速度快,临床应用时不依赖于操作人员,重复性好。可用于无创诊断肝纤维化,监测肝脏疾病的发展,还可用于评价抗病毒疗法或抗纤维化疗法。

(三) 振动性弹性成像

曾叫做超声激发振动声谱成像,后来被称为振动声成像,它由 Fatemi 和 Greenleaf 于 1998 年发明。该技术用一个低频率(小于 1kHz)的振动作用于组织并在组织内部传播,产生一个振动图像并通过实时多普勒超声图像表现出来。振动性弹性成像是一种新的弹性成像技术,声辐射力脉冲技术(acoustic radiation force impulse,ARFI),就是其中之一。它在成像时先确定需要进行弹性检测的感兴趣区,探头发射推力脉冲,组织受力后产生纵向压缩和横向振动,收集这些细微变化可获得一个横向低频剪切波,反映该区域受力后纵向压缩而横向膨胀位移的低频剪切波传导速度,即弹性参数,单位 m/s,间接反映该区域组织的弹性程度。国外已有学者将 ARFI 技术应用于乳腺、心脏、动脉硬化斑块以及高强度聚焦超声、射频引起的消融区域的检测与评估。

（四）剪切波弹性成像

经射频脉冲激励，使组织内部产生瞬时剪切波，获取剪切波在被测组织中的传播速度与应变。它测定组织的弹性力学参数具有高精度以及高空间分辨率的优点。首台能测量组织弹性绝对值的超声系统是法国 Supersonic Imagine 公司推出 Aixplorer 型实时剪切波弹性成像超声诊断仪：其特点为：①采用“马赫锥”原理，通过发射声辐射脉冲对组织施加激励，可在组织中产生足够强度的剪切波；②通过超高速成像技术（最高速度可达 20 000Hz）探测剪切波，精确度达 1mm/s；③采用彩色编码技术实时显示组织弹性图；④根据杨氏模量与剪切波关系分析系统（Q-box™）自动计算出织弹性绝对值；⑤杨氏模量值越大，物体越硬。

第五节　静脉血栓弹性成像研究

据 Siebers 和 Geier 等报道，通过结扎猪下腔静脉分别制造了栓塞 1d，3d，6d，9d，12d 及 15d 的静脉血栓模型。将栓塞后的髂静脉取出并放入明胶内，使用声弹性成像系统检测血栓弹性，并对血栓成分做病理组织学评价。结果显示，栓塞时间介于6～12d的血栓弹性较 6d 时降低约 3 倍，说明其硬度更大。相应的组织学结果提示，这一时间段内血栓成分中的胶原产物及成纤维细胞数目显著增多。此外，栓塞 12～15d 后的血栓出现明显机化。可知声弹性成像检测结果与组织学检查结果相吻合，从而在实验研究方面验证了声弹性成像在静脉血栓评价方面的作用。Xie 等通过人为造成实验鼠下腔静脉栓塞 3d，6d 及 9d 得出类似的结果。

笔者曾将人体大隐静脉段取出后即刻进行剪裁，分别结扎血管一端后，从另一端注入健康人血 30ml，然后迅速结扎另一端，放入经消毒的偶合剂箱内，分别于放置 1～9d 后，使用静态 e-Sie 弹性成像技术及动态声辐射力叩击成像技术，分别对血栓模型血管测定弹性成像数据，结果为随着时间的推移，血栓弹性逐步减低，弹性图中高硬度物质增多，剪切波速度增快（图 21 - 1）。不同时期下肢深静脉血栓声弹性成

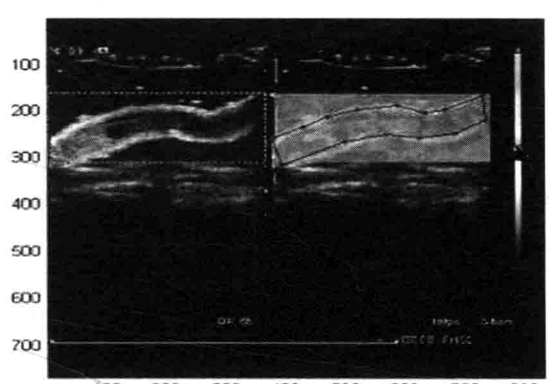


图 21 - 1　实验性血栓的 e-Sie 静态弹性成像图

像表现不同:采用应变比值半定量法研究表明,慢性血栓组及亚急性血栓组的应变比值高于急性血栓组,慢性血栓组应变比值高于亚急性血栓组(图 21-2)。定量声

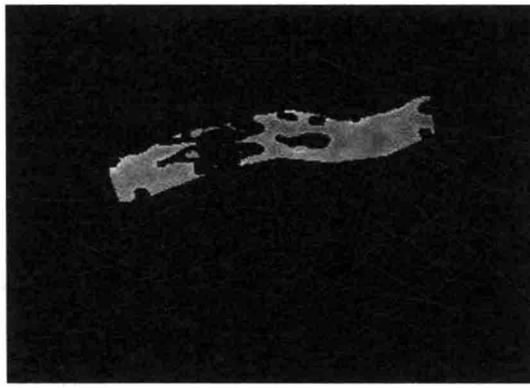


图 21-2 血栓高硬度区域组织定量分布图,表示感兴趣区内血栓高硬度物质的百分比(HM%)

弹性技术研究结果显示,急性、亚急性和慢性期血栓患者之间血栓杨氏模量值存在明显差异,随着时间延伸,杨氏模量值升高。研究结果均提示,血栓时间与血栓硬度之间具有相关性,随着血栓时间的延伸,血栓的硬度增加,韧性增加,易脆性降低。

Rubin 等将声弹性用于人体下肢静脉血栓,研究两名下肢深静脉血栓的患者,1 例 25d 的亚急性血栓与 1 例至少 3 年的慢性血栓比较,前者的应变是血管壁的 3~4 倍,后者的应变是血管壁的 1/10。2006 年,Rubin 等和 Kiyoko 等分别通过 46 例(样本组半定量法)和 25 例(样本组定性法)病例得出一致的结果,即急性和慢性血栓硬度差异有统计上的显著性意义。王真曾利用实时及半定量声弹性成像技术对不同阶段的深静脉血栓的弹性变化进行的初步研究,发现不同阶段血栓声弹性成像表现有所不同。并且采用实时剪切波弹性成像技术即杨氏模量值的差异定量检测不同阶段下肢深静脉血栓的弹性变化。弹性成像可对不同时期下肢深静脉血栓进行声弹性成像评价,观察、检测深静脉血栓的弹性变化,以间接反映血栓的易碎性(血栓碎裂脱落风险因素)和血栓形成时间,以期协助临床医师评估深静脉血栓患者风险、判断深静脉血栓栓龄。

声弹性成像在许多领域的研究中显示了其有效性和优越性,具有广阔的应用前景,三维超声弹性成像将是未来的研究方向。随着声弹性成像设备的不断完善、临床研究不断深入,声弹性成像技术将在临床工作中发挥更加重要的辅助作用。利用弹性成像技术评价静脉血栓的组织特性,对于血栓治疗方案的选择和预测并发症的发生具有重要意义。

(王 雷)

参考文献

1 罗建文,邵金华,白净,等.瞬时弹性成像用于肝纤维化的无创评价.中华肝脏病杂志,2006,14(5):395～397

2 Melodelima D, Bamber J, Duck F, et al. Elastography forbreast cancer diagnosis us ing radiation force: system development and performance evaluation. *Ultrasound Med Biol*,2006,32(3):387～396

3 Fahey B, Nightingale K, McAleavey S, et al. Acoustic radiation force impulse imaging of myocardial radiofrequency ablation: initial *in vivo* results. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*,2005,52(4):631～641

4 Tanter M, Bercoff J, Athanasiou A, et al. Quantitative assessment of breast lesion viscoelasticity: initial clinical results using supersonic shear imaging. *Ultrasound Med & Biol*,2008,34(9):1373～1378

5 Xie H, Kim K, Aglyamov S, et al. Staging deep venous thrombosis using ultrasound elasticity imaging: animal model. *Ultrasound Med Biol*,2004,30(10):1385～1396

6 王雷,陈明,吴卫华,等.助力式超声弹性成像测定血栓组织高强度区域面积在体外静脉模型分期中的应用价值.中华超声影像学杂志,2011,20(7):583～586

7 Rubin J M, Xie H, Kim K, et al. Sonographic elasticity imaging of acute and chronic deep venous thrombosis in humans. *J Ultrasound Med*,2006,25(9):1179～1186

第二十二章 机电波成像技术在无创评价心血管疾病中的应用

第一节　高帧率合成显像技术在临床心血管系统的应用

电兴奋可引起心肌舒缩活动，并产生电兴奋传导路径上的局部收缩，即机电波，其传播速度为 0.5～7m/s。高帧率超声射频数据对于诸如高精度心肌弹性成像、脉搏波成像（pulse wave imaging，PWI）及机电波成像（electromechanical wave imaging，EWI）等心血管成像新技术至关重要。

国外学者将心电图信号转移至任意波形发生器中，利用心电图中的 R 波为触发点来控制发射脉冲，并借助电脑硬件系统实现大鼠成像同步化。虽在小型动物成像技术方面取得进步，但目前尚无可用于人类心血管研究的高帧率成像技术。国外学者通过减小全视图大小和射频投影线总数量等手段，可将射频图像帧率提高至 200Hz。国外尚有学者利用稀疏区段扫描模式，将声束量减至近 16 个并获得 450Hz 的峰值帧率。该方法以降低全视图和超声束流密度为条件来增加帧率，而心电图门控技术在高束流密度下可将单区段和大全视图结合起来，同时获得高帧率。

作者结合回顾性总结心电图门控技术，研制出自动化多扇形超声成像方法。利用该方法可使成像深度达 11cm、满视野图像，且在单次屏息内即可获取高空间分辨率（64 束流密度）和高瞬时分辨率（帧率为 481Hz）。利用心电图门控技术回顾性地将并列区段结合起来，可重建射频型和 B 型的全视图复合帧。该成像技术可用回放的形式对机电波和脉搏波的传导进行成像，该波的异常传播模式可作为评价心血管疾病的早期指标。利用高帧率成像技术可获取快波传导及瞬时性小室壁运动。在高瞬时分辨率（通常小于 5ms）情况下，尚可观察到病变心肌的细微变化和快速电传导波，从而对心脏病进行早期诊断。

作者利用多线条软件技术采集同步化心电图和射频数据，在显著降低系统耗费的同时，能采集高瞬时分辨率的心血管图像。心电图门控技术可利用多个心动周期中采集的射频信号，回顾性地将小的感兴趣区重建为完整全视图。作者通过采集健康年轻志愿者左心室长、短轴观及腹主动脉的长轴观发现，机电波在心脏传导更快，

且弹性成像的信噪比增加。因此，高帧率可以提高应变精度和应变率成像质量。如图 22-1（见插页）所示为健康年轻志愿者在短轴观上心室舒张期的一条深蓝色波（向下运动），该机电波从室间隔周围发出，循逆时针方向传导至后壁，并终止于前壁。

心电图门控技术可对高帧率图像和体积转换进行有机结合，从而用于心脏三维成像技术中。像动脉瘤和动脉粥样硬化等病变可显著改变脉搏波传导方式，该成像技术可对此类疾病早期监测。图像合成技术可计算脉搏波传导速度，并进一步评估血管硬化程度。有学者建议将血管硬化程度作为评估高血压、各种致命性心脏疾病、冠状动脉性重大事件及致命性脑卒中的早期指标。

第二节　在体心脏机电波成像的应用

在全球范围内，心脏传导异常仍是导致死亡和残疾的主要原因。时至今日，尚无一种标准的临床成像模式可用来无创地描绘电激励。机电波成像技术作为一种新技术，其将心电图门控、高帧率超声成像、基于射频的位移估测技术结合起来，其瞬时分辨率高、空间分辨率高、精确度高，可描绘四个心腔。具有无创性、非接触性，可在心脏的多个超声心动图平面上描绘透壁性电激励的特性。此外，可实时地对透壁性机电激励序列进行基于超声图上的作用，在心律失常的早期检测、诊断和治疗检测等方面独具潜力。

光学成像技术是目前唯一可直接描绘传导波的非接触式成像技术，该技术可描绘传导波在心外膜和心外膜下细胞层的一系列活动，且可在器官、细胞和亚细胞水平应用。因光学成像技术受机械伪影影响，在成像过程中需机电去偶器抑制心脏收缩方可成像，且只适用于离体心脏。

利用心室激励的局部时间描记可鉴别出异常传导区域，并可指导射频消融治疗。电描记不能用来早期诊断疾病或者对诸如心力衰竭等慢性病的随访。该成像技术基于测量心肌的微小瞬时形变，这些形变在电激励之后数毫秒（等同于机电延迟）出现，并紧跟和电激励相似的传导模式。形变是心肌兴奋-收缩偶联的结果：动作电位到达心肌细胞后发生去极化并伴随钙内流，数毫秒后触发心肌细胞收缩。增加帧率不仅能增加基于射频的运动评估精度，同时可实现瞬时分辨率及电传导等级。具体地讲，增加帧率可检测两个等容期的瞬时情况。

笔者提出运动匹配技术这一概念，该技术基于局部增量位移以融合相关区段。机电波开始时点，即心电图 QRS 波群之后增量应变符号发生改变的时点，此时心肌由厚变薄。运动匹配技术的主要优势在于：利用互相关方法可提供相关系数，该系数可反映区段配对的优劣。大的相关系数可确保重建 B 型超声图像、重建位移、应变图以及区段间回放的连续性。

笔者通过实验犬证实，利用运动匹配技术可获取极高的帧率，且该技术无需规

则的心动周期或电传导模式即可重建全视图回放；利用应变可证实机电波对不同缺血区面积具有敏感性。随着冠状动脉左前降支阻塞水平加重，如存在冠心病等疾病，机电波对电传导模式变化敏感，但机电波成像能否用于轻中度缺血诊断，尚待大样本的动物实验予以证实。

鼠实验表明，当帧率为8000f/s时，该技术可对室间隔和后壁上大幅度的收缩波进行描绘，并可依据起搏方案对维持或改变方向进行描绘。犬实验证实，电激励时间和机电波开始具有线性关系，因此在心脏节段的范围内，机电波遵循电激励序列。在犬心上，机电波和电激励序列的线性确认具有双重性。首先，机电波成像等时线上最早激励时间的位置和起搏位置相关性大，故可无创性地确定起搏电极位置。其次，电激励时间和机电波成像等时线相关性佳。第三，机电波成像检查的最低要求是采集的电时间和机电激励时间的图像间具有线性关系。

机电波成像的局限性在于，某些区域超声束同心脏径向坐标数值匹配性差，故难以解释增量应变。因为在此种情况下，假定轴向匹配，或者有最大的映射成分，径向可能不完全匹配或有最大映射成分。一般情况是，轴向会是径向、圆周或纵向的线性结合。由于纵向缩短和径向增厚不会同时出现，因此该技术具有角度依赖性，其解决办法就是估计二维位移和形变。机电波成像可获取生理条件人类的心外膜电激励序列，但该方法仅限于心外膜，不能用于描记心内膜或室间隔。利用机电波成像进行心脏电功能研究的必要前提是电和机械电激励时间具有相关性；当心肌收缩能力受到严重破坏时，机电波成像不具有可行性。应变成像技术可累积心肌增量应变或应变率，且可完全忽略瞬时效应或电激励。

机电波成像在描绘左心室传导波、识别并准确描绘及定量分析正常和异常传导模式方面具有很大潜力。此外，在失同步、心律失常或其他传导异常（如左或右束支传导阻滞）方面，以及心脏再同步化治疗、射频消融治疗、药物治疗等方面可对同一波实现无创性二维描绘。值得注意的是，机电波成像技术可测量机械收缩，而不是动作电位。电反应和机械反应间自然形成一个延迟，即机电延迟。组织多普勒显像技术可确定心室的两个区域是否同步，但不能描绘这些区域潜在传导波的传播过程，也不能对传导异常定位。机电波成像技术可进一步证实和评估失同步，并可对诸如心脏再同步治疗等疗效加以验证。该技术还可用来判断心律失常来源，并可指导放置射频消融导线。临床医师可利用该技术进行相关诊断和疗效评估。机电波成像具有实时操作性、费用低廉、易实现和现有的超声系统与临床模式整合的特点，因而机电波成像日益受到关注。无论生理或病理状态，抑或治疗过程期间，该技术在无创描绘机电波传导模式方面有着广阔的应用前景。

（罗建文　著　韩　勇　译）

参 考 文 献

1 Provost J, Lee W N, Fujikura K, et al. Imaging the electromechanical activity

of the heart in vivo. *PNAS*,2011,108(21):8565～8570

2 Konofagou E E, Luo J, Saluja D, et al. Noninvasive electromechanical wave imaging and conduction-relevant velocity estimation *in vivo*. *Ultrasonics*, 2010 (50):208～215

3 Provost J, Lee W N, Fujikura K, et al. Electromechanical Wave Imaging of Normal and Ischemic Hearts *In vivo*. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2010(3):625～635

4 Luo J, W-N Lee, S Wang, et al. The effects of frame rate on image quality of myocardial elastography *in vivo*, the International Conference on the Ultrasonic Measurement and Imaging of Tissue Elastography, 2007

5 Luo J, W-N Lee, S Wang, E. E Konofagou. An *in vivo* study of frame rate optimization for myocardial elastography, Proc. *IEEE Ultrasonics Symp*, 2007, 1933～1936

6 Pernot M, Konofagou E E. Electromechanical imaging of the myocardium at normal and pathological states, Proc. *IEEE Ultrason. Symp*, 2005 (2): 1091～1094

7 Pernot M, Fujikura K. ECG-gated, mechanical and electromechanical wave imaging of cardiovascular tissues *in vivo*, Ultrasound Med. *Biol*, 2007, 33(7): 1075～1085

8 Campbell S G, Flaim S N, Leem C H, et al. Mechanisms of transmurally varying myocyte electromechanics in an integrated computational model. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*, 2008, 366:3361～3380

9 Luo J, Konofagou E E. High-frame rate, full-view myocardial elastography with automated contour tracking in murine left ventricles *in vivo*. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2008, 55:240～248

第二十三章 瞬时波强技术

瞬时波强(wave intensity, WI)是一项研究心血管系统血流动力学及心脏与血管相互关系的新技术。其特点是通过检测循环系统中动脉血管内任意点的瞬时管径变化和瞬时平均血流的流速变化来评估心脏的瞬时功能。

第一节 命 名

近年来,Parker 等人提出了关于脉搏波传播的一个新指标,并将之命名为波强。WI 最初被定义为$\triangle P$ 和$\triangle U$ 的乘积,$\triangle P$ 和$\triangle U$ 分别代表在恒定的一段时间内压力 P 和流速 U 的改变值。这个值可作为单位时间内通过单位面积的能流(W/m^2)的量纲,与声强的定义相似,因此被命名为波强(WI)。Sugawara 等通过消除采样间隔$\triangle t$ 对 WI 测值影响引入了"时间标准化"WI,目的是使不同的研究人员采用不同的仪器所测 WI 值更具可比性,标准化 WI 的计算公式为:$WI=(\triangle P/\triangle t)(\triangle U/\triangle t)$,$\triangle t$ 值较小时,WI 可表示为:$WI=(dP/dt)(dU/dt)$,其中 dP/dt 和 dU/dt 为 P 和 U 对时间的导数。这样规定后,WI 与声强之间就不再有相同的量纲。同时,也没有一个物理量与新定义的 WI 之间具有相同的量纲。从量纲分析的角度,国外学者认为这点是比较可惜的。2008 年初,该项新定义的 WI 技术首次引进国内,作者在翻译 wave intensity 命名时产生了疑惑,困惑之一是新定义的 WI 与最初定义的 WI 为何同一命名,至少也应该加一个定语以示区分;困惑之二是既然新定义的 WI 找不到一个与之相匹配的量纲,还能称其为 WI 吗? 是否需改用其他命名。考虑到新定义的 WI 原理比较复杂,所涵盖的三个主要波形 W_1,NA,W_2的形成机制各不相同,很难找到一个能全面反映新定义 WI 精髓的命名,这可能是国外学者仍然使用 WI 命名的原因之一。新定义的 WI 在国外已沿用多年,如改命名将无法与国外同行交流。新定义的 WI 特点是通过检测循环系统中动脉血管内任意点的瞬时管径变化和瞬时平均血流流速变化来评估心脏的瞬时功能。根据其特点,作者将新定义的 WI 翻译为瞬时波强。将 W_1,NA,W_2分别命名为瞬时加速度波强、负向波面积、瞬时减速度波强。

第二节　应用公式及临床应用参数

瞬时波强（WI）有 2 个正向波和 1 个反向波，分别为出现在收缩早期的瞬时加速度波强（W_1）、收缩中期的反向波（NA）、收缩晚期的瞬时减速度波强（W_2）。

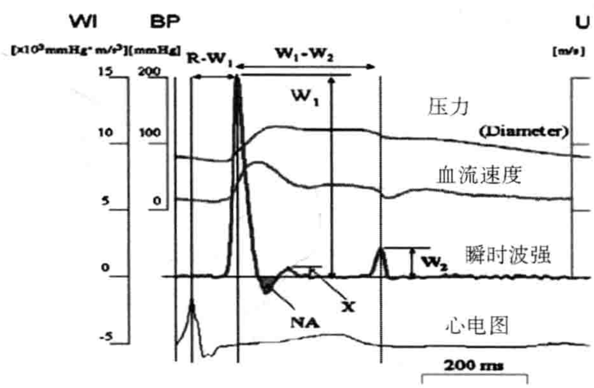


图 23－1　正常人颈动脉的瞬时波强（WI）波形

图示瞬时加速度波强（W_1）、负向波面积（NA）、瞬时减速度波强（W_2）以及 R－W_1 与 W_1 和 W_2 的测量方法。

计算公式为：

$$WI=(dP/dt)(dU/dt)$$

式中：P——压力；

U——速度；

(dP/dt)——压力上升或下降速率；

(dU/dt)——加速度或减速度；

$W_1=(dP/dt)(dU/dt)$为压力上升速率与加速度的乘积；

$W_2=(dP/dt)(dU/dt)$为压力下降速率与减速度的乘积。

WI 能同时显示 10 个参数，W_1（瞬时加速度波强）、W_2（瞬时减速度波强）、NA（负向波面积）、R－W_1（约等于射血前期）、W_1-W_2（约等于射血时间）、EP（血管压力应变弹性模量）、β（血管硬化参数）、AC（血管顺应性）、AI（管径增大指数）、PWVβ（脉搏波传导速度）。为临床提供了心脏收缩与舒张功能、外周阻力及血管弹性等方面的信息。

瞬时波强临床应用参数：①瞬时加速度波强（W_1）：主要与心脏收缩功能有关。②瞬时减速度波强（W_2）：与心脏舒张功能有关。③负向波面积（negative area，NA）：主要与外周阻力有关。④血管的压力-应变弹性系数（Ep）：动脉硬化时增高。⑤硬

化参数(β):动脉硬化时增高。⑥顺应性(AC):动脉硬化时降低。⑦脉搏波传导速度(PWVβ):动脉硬化时增快。⑧增大指数(AI):动脉硬化时增高。

第三节　仪器与操作界面

一、仪器

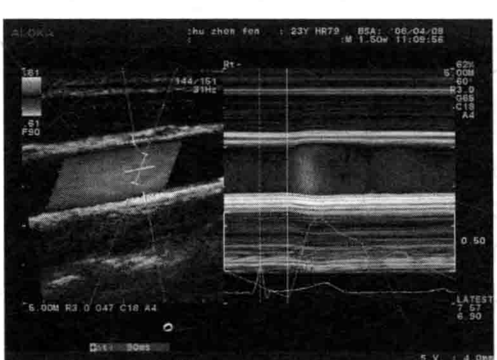
采用日本 ALOKA 公司 ProSound Alpha7 或 10 彩色多普勒超声诊断仪,血管探头频率 5～13MHz。

二、血压测量

采用水银柱血压计,受检者取平卧位,测量平静状态下右上肢血压 2 次,如 2 次结果相差太大则加测第 3 次,取其平均值作为 WI 检测时的标准血压。

三、颈总动脉瞬时波强检查

受检者保持平卧位和心电图连接状态,选取颈总动脉分叉处近心端 1.5～2cm 处为 WI 检查部位。0°～20°范围内调节 Beam Steer(B)键,使动脉前后壁显示最清楚,在 B/M 模式下,启动 WI 功能。将 B 模式采样线上的 2 个取样门分别置于血管前、后壁外膜中层交界处;M 型超声 Sweep Speed 设置为 50mm/s,启动 WI 血流显示键,WI 血流采样门宽 3.5mm,0°～20°范围内调节 Beam Steer(flow)键,声束血流夹角 60°,按 select 键采样;冻结后按 WI 键显示界面,输入血压值,挑选 5 个以上波形,再按 next 键显示报告界面,界面自动显示 WI 指标(图 23-2,图 23-3)。


图 23-2　图示瞬时波强图像的采集方法

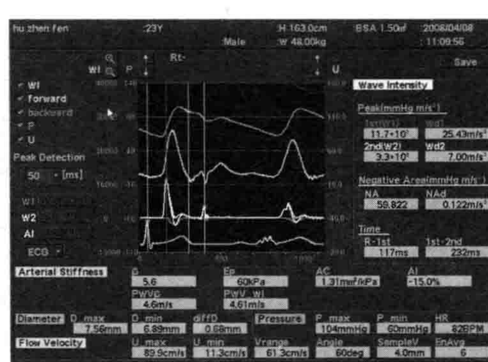


图 23-3　图示瞬时波强的数据报告

第四节　方法学研究

一项新技术的引进并在临床推广应用之前，首先要进行方法学研究。使其能在今后沿着科学的正确的道路发展、前进。WI 有两个主要变量，即动脉管壁的波动和管腔内血流流动，在为临床提供大量有用诊断信息的同时，也出现了一些干扰因素，后者可以通过方法学研究加以控制。

一、血管回声跟踪技术的方法学研究与瞬时波强的关系

血管回声跟踪（eTRAKING，ET）能通过自动采集血管搏动所产生的射频信号，实时跟踪、描记血管前后壁运动轨迹，自动计算血管管径变化并以曲线形式加以显示，测量管径变化的精度高达 0.01mm。WI 是在 ET 的基础上更高一层的技术发展，ET 仅能提供动脉管壁的波动参数，WI 无创的新技术不仅能提供动脉管壁的波动参数，且能提供管腔内血流动力学变化参数以及两者在时间上的相关参数，为临床研究心血管功能打开了新视野。

二、多普勒取样门大小对瞬时波强的影响

血液在动脉血管内流动过程中，由于黏性摩擦力的存在，流速的空间分布总是不均匀的，靠近管壁的流层速度较低，而靠近管腔中央的流层速度较高。WI 的计算公式为$(dP/dt)(dv/dt)$，P 为压力，v 为血流速度。从理论上分析，多普勒取样门越大，平均流速越低；多普勒取样门越小（需保证取样门在血管正中，能取到最大流速），平均流速越高。

三、多普勒流速曲线的奈奎斯特现象对瞬时波强的影响

彩色多普勒与脉冲式多普勒一样，所测流速受到奈奎斯特（Nyquist）频率极限的限制。当所测流速超过这一极限时，将发生频率失真。超声医师对彩色多普勒与脉冲式多普勒的奈奎斯特现象非常熟悉，但对由此引起的 WI 曲线的相应变化不一定知晓。我们人为制造这一现象，并对 WI 的相应变化作图解说明。如图 23－4（见插页），M 型超声彩色显示绿色为主混叠；右上角局部放大部分显示多普勒流速曲线（蓝色）上出现微小振动波。图 23－5（见插页）显示平均多普勒流速曲线（多个心动周期的多普勒流速曲线均值，淡蓝色）上同样出现微小振动波；WI 曲线（黄色）表现为幅度降低，宽度变窄（持续时间减少），并出现假性负向波。

四、血压对瞬时波强的影响

WI 是利用 ET 将管径变化转变成压力变化而得到的。转变值由血压定标，管径

变化前与舒张压一致；管径变化最大值与收缩压一致；管径变化范围与脉压一致。利用肱动脉压代替中心动脉压在不同年龄段之间出现不同的结果，年轻人外周血管所测脉压有放大效应，同一年龄段比较无系统误差。因此，WI 检测需严格按照不同年龄段分组以消除系统误差。

五、时间分辨力对瞬时波强的影响

文献报道的 WI 检测方法时间分辨力为走速 50mm/s，而目前机器最大时间分辨力，走速为 200mm/s。由于时间分辨力提高了近 4 倍，过去未能分辨的许多细小差异都得以显现，从而获得较以往文献报道中更为精确可靠的、在血流动力学中的时相记录，图 23－6 圈内显示心电图 R 波顶点至管径曲线变化起点的时间（走速为 50mm/s）；图 23－7 圈内显示心电图 R 波顶点至管径曲线变化起点的时间（走速为 200mm/s）；由于时间分辨力的提高，作者得以将 $R-W_1$ 测量点的时相分解研究。结果表明，文献报道的“$R-W_1$ 约等于射血前期”，实际上包含了三个时间段（图 23－8），分别为左心室等容收缩期时间、压力波传导时间和 WI 起点至顶点时间。

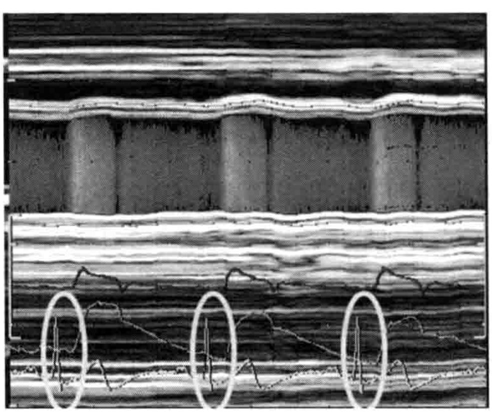


图 23－6 血管径变化曲线

圈内显示心电图 R 波顶点至管径曲线变化起点的时间（走速为 50mm/s）。

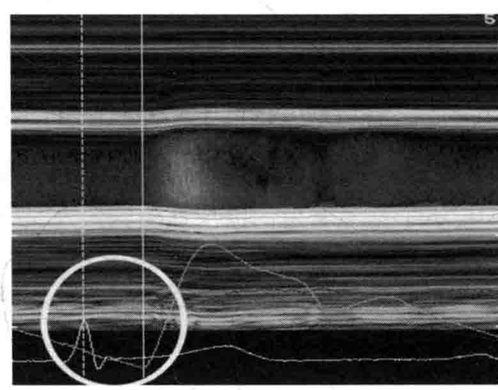


图 23－7 R 波至血管径变化起点的测量

圈内显示心电图 R 波顶点至管径曲线变化起点的时间（走速为 200mm/s）。

六、呼吸对瞬时波强的影响

一个呼吸周期约等于 5 个心动周期时间，为了消除呼吸对 WI 测量的影响，需取 5 个以上心动周期的波形，包括管径曲线、血流流速曲线、WI 曲线及心电曲线分别加以整体平均，其中管径曲线、血流流速曲线先行最小二乘法平滑。完成这一过程的要点是挑选合适的波形，已挑选的波形以棕色竖线作为标记，未挑选的波形以绿色竖线作为标记。图 23－9 中挑选 5 个波形平均后的结果不满意，表现为管径波曲线、血流流速波曲线、WI 波曲线不完整（图 23－9 下方平均后的波形中箭头所指），原因是所挑选的最后一个波形不完整，造成平均后的波形都不完整。作者将最后一行的

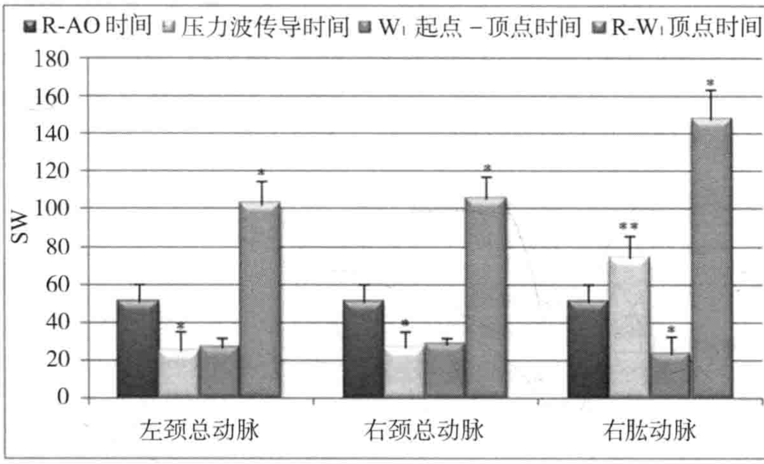


图 23－8　R－W_1 相当于射血前期

文献报道的“R—W_1 约等于射血前期”，实际上包含了三个时间段，分别为左室等容收缩期时间、压力波传导时间和 WI 起点至顶点时间。

波形去掉(图 23－10 中箭头所指)，平均后的波形就完整了。但是，图 23－10 中的波形仍然不被采纳，原因是只有 4 个波形，没有达到 5 个心动周期波形平均值的要求。

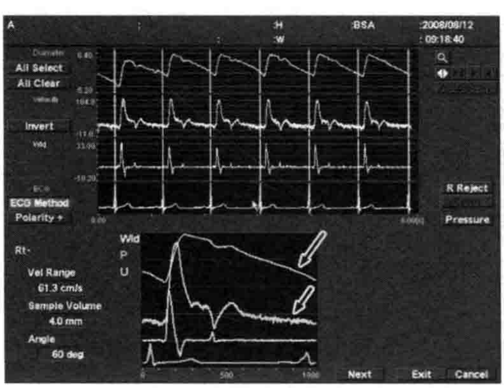


图 23－9　平均化后的瞬时波强波形

波形平均后的结果不满意，表现为管径波曲线、血流流速波曲线、WI 波曲线不完整。

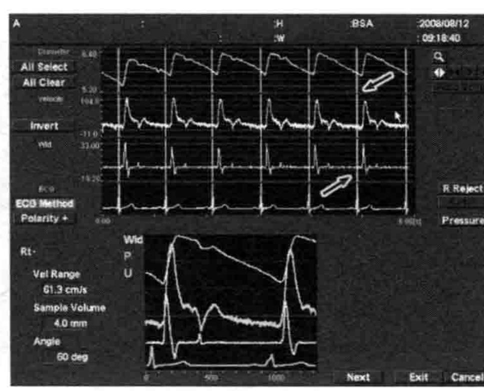


图 23－10　校正后的波形

将最后一行的波形去掉，平均后的波形即呈完整。

七、心律失常以及心率对瞬时波强的影响

作者在实践中发现，WI 采用了与 Microsoft Office Word 软件文字编排中“左对齐格式”所类似的方法(图 23－11)。当心律失常时“左对齐右边不齐”。作者以心电图诊断为心律失常(图 23－12)的志愿者为例来观察心律失常对 WI 的影响。发现平均后的波形会出现变异，心电图 R 波变成双峰或多峰(图 23－13)，这给时相分析带来困难，不知道究竟应该取心电图 R 波的哪个峰？经过观察表明，如果取 5 个心动周期的任何一个，波形是正常的(图 23－14)；参与平均的波越多，心电图 R 波的峰亦

越多，且峰值幅度也越低；随后一个多普勒流速曲线与 W_1 曲线表现为宽度（持续时间）增加，峰值幅度降低。说明 WI 技术可以诊断心律失常，诊断标准为平均后的心电图 R 波成双峰或多峰。作者采用让心律失常受检者屏气，使平均后的多峰 R 波变成单峰 R 波，解决了时相分析的难题。

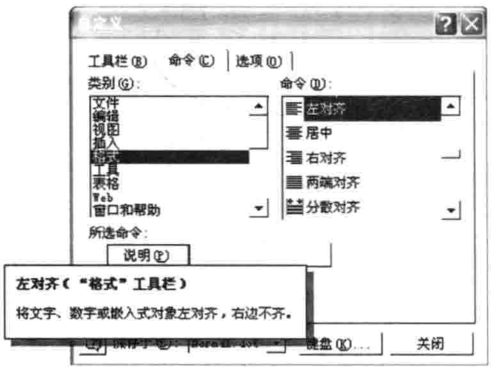


图 23-11 瞬时波强的文字编辑

WI 采用了 Word 软件文字编排中"左对齐右边不齐"格式所类似的方法。

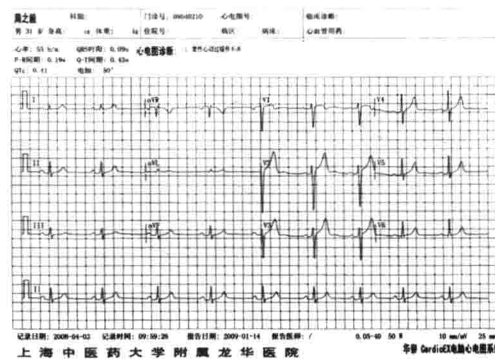


图 23-12 心电图诊断为心律失常的志愿者对 WI 的影响

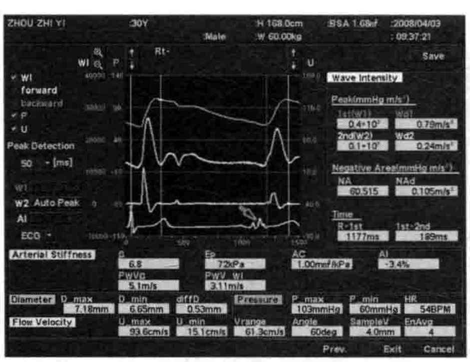


图 23-13 平均后的波形出现变异，心电图 R 波变成双峰或多峰（箭头所指）

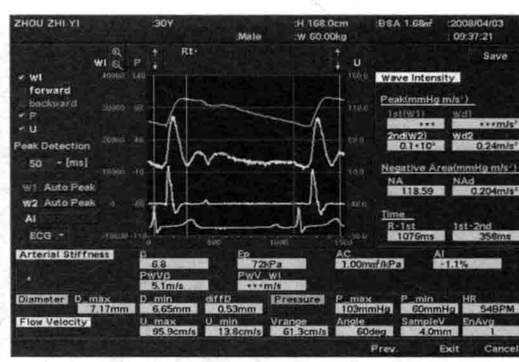


图 23-14 取任何一个心动周期，波形是正常的

影响心率的因素很多，情绪变化或体位改变等因素都会造成心率快慢不一致，为了增加时相分析的可比性，作者采用了时间标化的方法。每一个受检者需同时记录同一心动周期的 R-R 间期，如与主动脉流速曲线相对应的 R-R 间期；记录与 WI 相对应的 R-R 间期平均值，如 WI 是 5 个心动周期的波形平均值，与之相对应的 5 个心动周期的 R-R 间期也被平均，将所测波形的时间除以相对应的 R-R 间期而达到标化目的。通过标化可以消除不同时间段心率变化以及心律失常的影响。通过标化后的对比研究，证明了 W_1 起点-W_2 顶点为左心室射血时间，而不是以往文献报道的 W_1 顶点-W_2 顶点为左心室射血时间（图 23-15）。

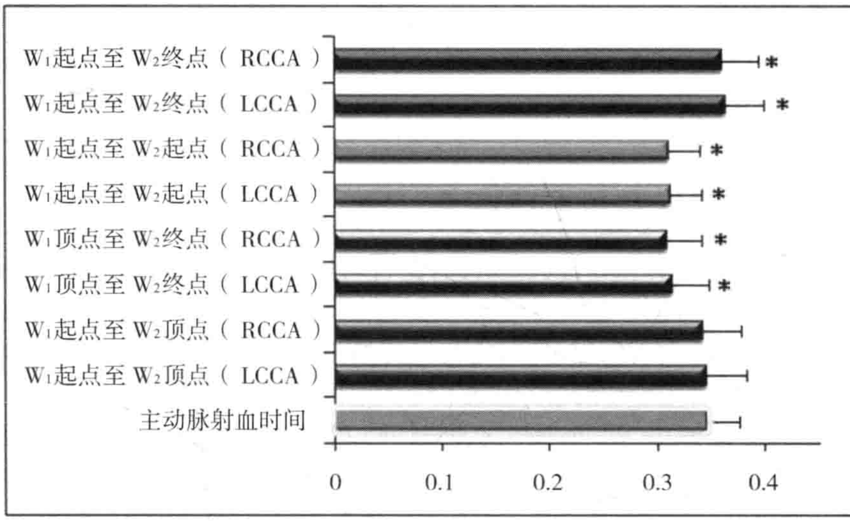


图 23-15　瞬时波强的标化

通过标化后的对比研究，证明了 W_1 起点至 W_2 顶点为左心室射血时间。

八、减少测量瞬时波强的相对误差

WI 高度（幅度）可以通过左上角圆圈内的放大或缩小镜按钮调节（图 23-16）。显示 WI 曲线幅度合适；当 WI 曲线幅度偏低，测量时相对误差增大。

研究表明，心脏至肱动脉的压力波传导时间与身高的相关性优于心脏至颈动脉的压力波传导时间与身高的相关性，说明取样距离越长，测量的相对误差越小。可以预测，如果测量心脏至腘动脉的压力波传导时间，相对误差会更小。



图 23-16　获得合适的瞬时波强波形

通过左上角圆圈内的放大或缩小镜按钮调节 WI 幅度，图中显示 WI 曲线幅度合适。

WI 调节按钮分为三个部分，其中管径跟踪门与多普勒流速曲线标尺为必调部分；多普勒取样门大小根据所测血管不同相对固定；其他调节数值如 Beam Steer(B) 和 Beam Steer(flow) 以及声束血流夹角全部固定并通过手法调节保持不变，结果明显减少了测量的相对误差。

九、自动测量与手动测量相结合

ALOKA 公司推出的瞬时波强软件为全自动测量版本，该软件既可以自动测量也可以手动测量，手动测量方法为用轨迹球将测量线拖动至所需测量点即可。临床应用时不必拘泥于全自动测量，如果将自动测量与手动测量相结合，就能为临床提供更多的参数。作者用手动测量方法证明了 W_1 的时相与加速度密切关联。W_1 的宽度（W_1 曲线终点减去 W_1 曲线起点的时间）相当于血流加速时间（acceleration time, AT），当血流流速为零时加速度也为零，此时 W_1 曲线为零并处于起点位置，见图 23－17（见插页）；当血流流速最大时加速度也为零，此时 W_1 曲线为零并处于终点位置，见图 23－18（见插页）。AT 对于判断心脏功能可能有一定帮助。

第五节 临床应用

一、冠心病

Rolandi 等对稳定型心绞痛患者进行研究，检测患者做瓦尔萨尔瓦（Valsalva）动作过程中主动脉内压、左心室压力、冠脉内压及血流速度，计算冠状动脉波强度并分析其与左心室血流动力学参数的关系。结果证实，冠状动脉波强度在负荷状态时显著减少，且与左心室功能减低相关。表明波强度分析可以清楚地揭示心脏-冠状动脉之间相互作用的内在特征。

陈伟等研究发现冠心病组颈动脉 WI 指标 W_1、W_2 均较正常对照组显著降低。冠心病单支病变组及多支病变组颈动脉的 W_1、W_2 值均较对照组减低且多支病变组的 W_1、W_2 均较单支病变组显著减低；NA 值均无显著性差异；血管内膜-中层厚度（IMT）≥1.0mm 组 W_1、W_2 较无形态学变化且 IMT＜1.0mm 组显著减小。无形态学变化且 IMT＜1.0mm 组 W_1、W_2 均较正常对照组显著减低。采用无创、实时的彩色多普勒超声检查并结合 WI 技术，能同时发现动脉结构和血流动力学的改变，从而早期推测出冠状动脉硬化的发生。

二、心肌病

肥厚型心肌病（HCM）心脏舒张功能受损。有研究发现，HCM 组与正常组颈动脉 WI 的 W_1 值差异无显著性，但 W_1 随着年龄的增加明显减少，说明心脏收缩力随

着年龄增加而恶化；W_2 在两组均与年龄无关；HCM 组 W_2 值比正常组明显减小。姜双全等发现 HCM 患者颈动脉 WI 曲线 W_1 比正常对照组增加，W_2 减低，差异有统计学意义，说明 HCM 患者心肌主动松弛功能及顺应性均受损。

扩张型心肌病（DCM）心脏收缩功能受损。Sugawara 等发现扩张型心肌病组 W_1 值远低于正常组；W_2 值两组无明显差异。正常对照组 W_1 年龄差别不显著。扩张型心肌病组 W_1 随着年龄的增加而减少，说明随着年龄增加心脏收缩功能恶化。朱洪辉等应用 WI 技术对 25 例扩张型心肌病患者及 25 名正常人的右侧颈总动脉进行检测，结果表明扩张型心肌病组左心室射血分数（LVEF）和左心室短轴缩短率（LVFS）均显著低于对照组（$P<0.01$），左心室舒张期末内径（LVEDd）和左心室收缩期末内径（LVESd）均显著大于对照组（$P<0.01$）；与对照组比较，扩张型心肌病组收缩早期峰值（W_1）显著降低（$P<0.01$）；扩张型心肌病组心电图 R 波到 W_1 的时间间隔（R－1st）显著延长（$P<0.05$），W_1 至 W_2 的时间间隔（1st－2nd）显著减低（$P<0.05$），扩张型心肌病组 W_1 与 EF 呈显著正相关（$r=0.71, P<0.05$）。结论为 WI 技术可评价扩张型心肌病患者的左心室收缩功能，为临床正确的诊断疾病及判断病情提供可靠的信息。

三、慢性心力衰竭

马斌等发现，慢性心力衰竭患者 W_1 显著减小，W_1-W_2 间期缩短，$R-W_1$ 间期显著延长；在慢性心力衰竭各组间，随着心功能恶化 W_1 也逐渐降低；慢性心力衰竭组 W_1 与左心室射血分数和二尖瓣环收缩期最大运动速度（Sm）分别呈正相关。文鹤龄等应用 WI 技术测量 16 例慢性心力衰竭患者和 35 例健康志愿者的颈动脉 WI 参数，探讨 WI 技术评估慢性心力衰竭患者心血管总体功能的应用价值。结果发现，与正常对照组比较，慢性心力衰竭组除 W_1、W_2 峰值明显减小外（分别为 5.44 ± 3.24 vs. $10.05\pm6.33, P<0.01$；0.83 ± 0.42 vs. $1.50\pm0.95, P<0.01$），时间指标 $R-W_1$ 明显延长（141.06 ± 41.14 vs. $109.77\pm22.50, P<0.05$），W_1-W_2 明显缩短（214.63 ± 39.93 vs. $260.51\pm20.58, P<0.01$），$R-W_1/W_1-W_2$ 比值明显增大（0.69 ± 0.26 vs. $0.43\pm0.10, P<0.01$）。提示 WI 技术能够提供丰富的心脏与血管相互作用的动态信息，可作为一种定量分析慢性心力衰竭的新方法。

四、二尖瓣反流

二尖瓣关闭不全的患者术前和术后 W_1、$R-W_1$ 和 W_1-W_2 没有明显改变，术前 W_2 消失或很小，术后清楚显示。在二尖瓣关闭不全患者，左心室持续向左心房射血，甚至在主动脉瓣关闭以后，也即心肌在接近射血晚期时仍不能停止缩短。因此，左心室主动停止主动脉内血流的能力消失，W_2 消失或减少；W_2 在术后恢复，提示左心室恢复了产生抽吸波的能力。

五、高血压病

苗冬梅等应用 WI 技术评价高血压不同构型心室功能的价值，发现高血压组瞬

时加速波强(W_1)高于对照组，减速度波强(W_2)低于对照组($P<0.05$)；与正常构型和向心性重构组比较，W_1 在向心性肥厚组增大，离心性肥厚组降低；W_2 在向心性肥厚组和离心性肥厚组降低($P<0.05$)。提示 WI 可以作为无创评价高血压不同构型左心室功能的简便有效的方法。章蓉等应用 WI 技术评价原发性高血压患者血流动力学变化并与对照组比较，发现高血压组 W_1、NA 升高($P<0.05$)，并且随血压级别的升高而升高；高血压 1 级组 W_1 值较对照组升高，差异有统计学意义($P<0.05$)，高血压 1 级组 W_2 值较对照组升高，但差异无统计学意义($P>0.05$)，高血压 3 级组 W_2 值略低于对照组，但差异无统计学意义($P>0.05$)。

六、甲状腺功能亢进

甲状腺功能亢进症(甲亢)患者代谢亢进、机体耗氧量增加、产热增多；循环系统血流动力学亦发生明显改变，如外周血管阻力降低、心肌收缩力加强、心率加快等。刘曼薇等对甲亢患者治疗前后颈总动脉进行 WI 检测，探讨甲亢患者^{131}I 治疗前后血流动力学变化，为疗效评估提供依据，发现甲亢患者颈总动脉 W_1 检测峰值参数较正常人增高，部分敏感参数治疗后降低。王美玲等发现甲亢组收缩早期峰值(W_1)和收缩晚期峰值(W_2)均显著高于对照组；甲亢组 $R-W_1$ 和 W_1-W_2 均低于对照组，提示 WI 技术能够反映甲亢患者心血管的改变。

七、脑梗死

Bleasdale 等对 10 位健康男性志愿者使用重复呼吸技术，诱发其产生高碳酸血症引发脑血管舒张，分别于诱发前和诱发后采用 WI 技术检测颈动脉，其高碳酸血症期间，WI 负向波较基础状态下明显减低，即动脉二氧化碳分压升高诱导脑血管舒张时，颈动脉负向波明显减低。因此，WI 技术可在活体上无创性评价脑血管紧张度变化。朱好辉等采用颈动脉瞬时波强负向波面积(negative area，NA)及转化前负向波面积(NAd)来初步研究老年脑梗死患者颅内血管床的整体阻力状况，探讨 WI 在脑血管疾病中的临床应用价值。研究表明，与对照组比较，脑梗死组 NA 及 NAd 明显升高，差异显著，提示脑梗死患者颅内血管床阻力升高，血供减少。

循环系统中心脏和血管在结构上是相对独立的，但功能上却是密不可分且互相影响的。因此心功能的评估应结合动脉系统的功能状态。基于多普勒和血管回声跟踪技术的 WI 作为一种新的综合评价心血管血流动力学及心脏与血管相互作用的方法，为心血管功能研究拓展了新的视野，而且该技术具有操作简便、无创、费用低廉等优点，必将有广阔的临床应用前景。

(肖沪生)

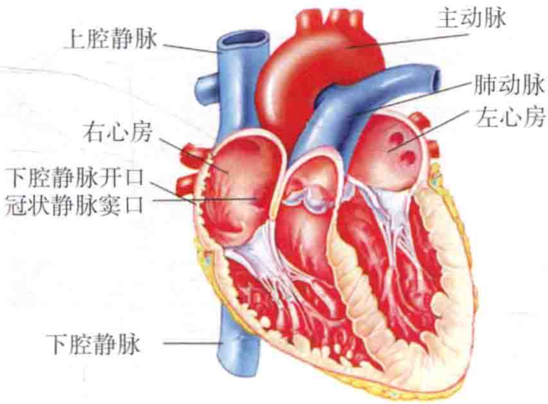


图3-1 心脏内腔解剖结构模式图

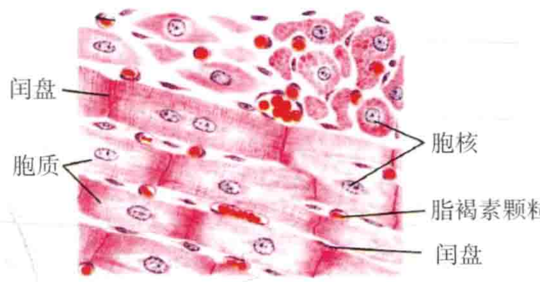


图3-3 心肌纤维结构模式图

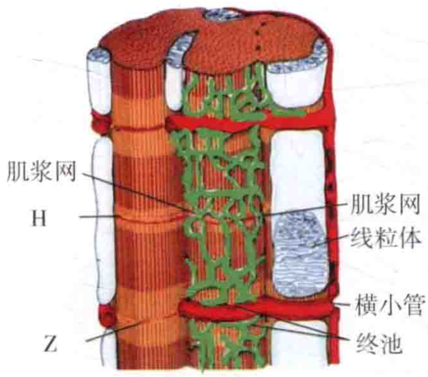


图3-2 心肌纤维超微结构立体模式图

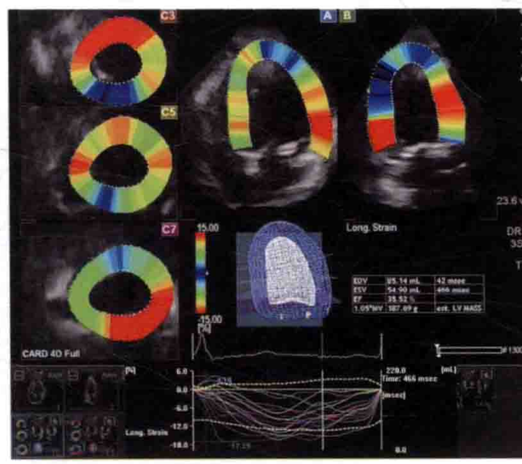
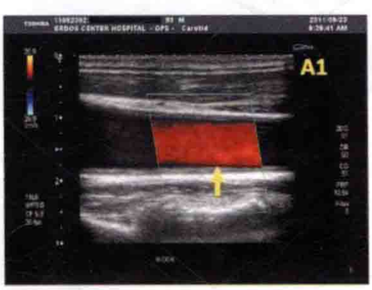
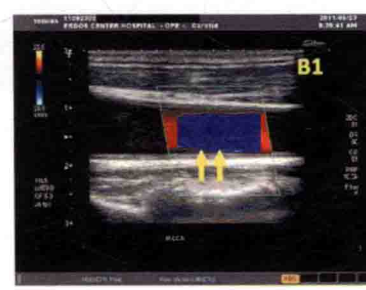


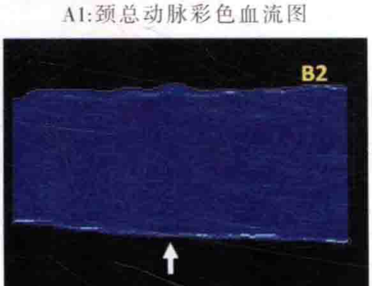
图16-5 三维斑点追踪技术同时显示三维方向上的心肌应变



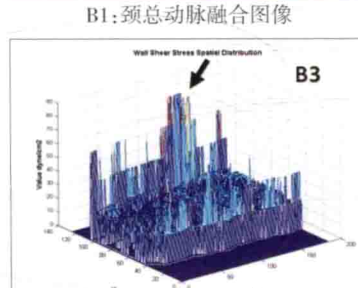
A1:颈总动脉彩色血流图



B1:颈总动脉融合图像



B2:颈总动脉二维血流切应力空间分布图



B3:颈总动脉血流切应力三维分布图

图13-2 颈总动脉内中膜增厚患者的切应力空间分布图

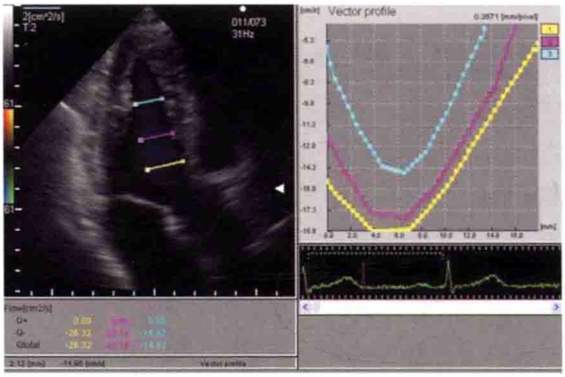


图 18-4 图示为血流速率向量技术显示左心室内综合向量速度分布

左图显示左室流出道方向上各部血流取样线位置，可用于测定左心室内流速阶差；右图为相应的流率-时间曲线。

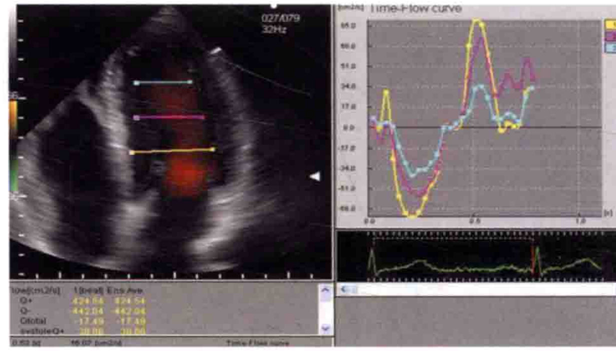


图 18-5 图示正常人的流率-时间曲线

左图显示左心腔内从心底部至心尖三根平行的取样线；右图显示左心室内经过取样线的流率随时间变化的曲线，可见自心尖至心底部的递增规律。

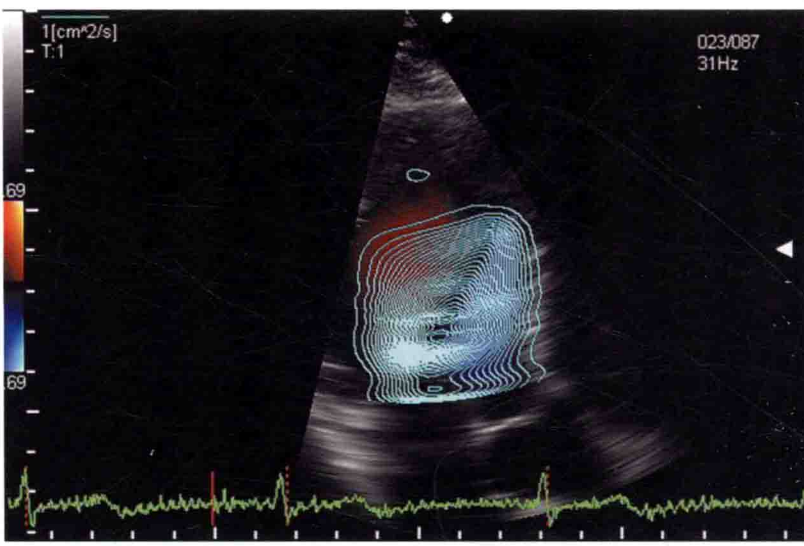


图 18-7 心力衰竭患者左心室舒张期涡流图像

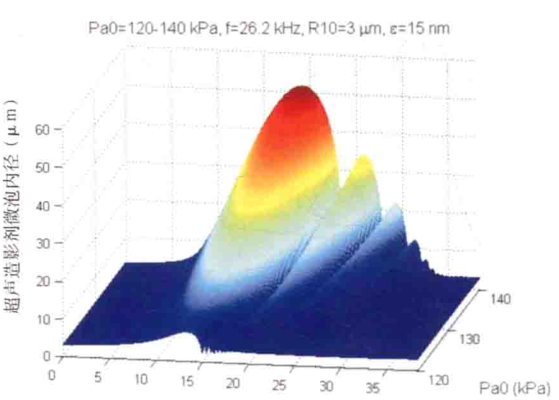


图 19-5 不同激励声压下单周期内带壳微泡的半径和时间的关系（立体图）

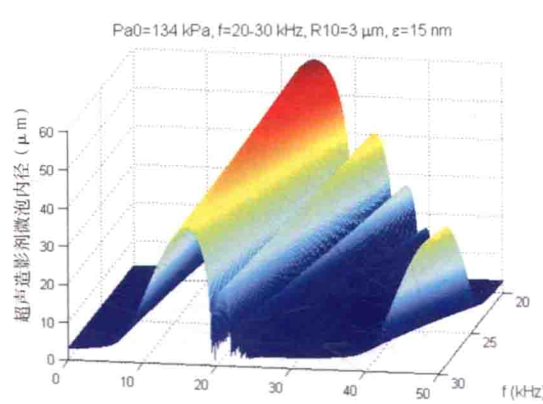


图 19-6 不同激励声频下单周期内带壳微泡的半径和时间的关系（立体图）

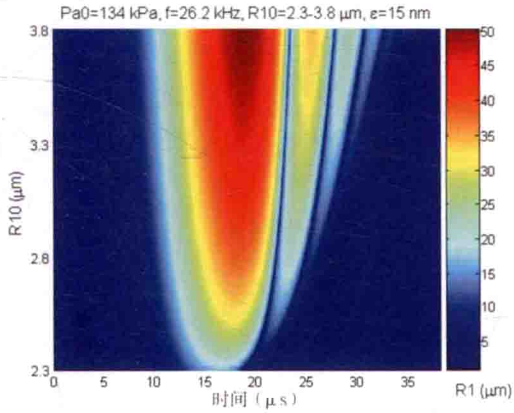


图 19–7 不同初始半径时单周期内带壳微泡的半径和时间的关系(俯视图)

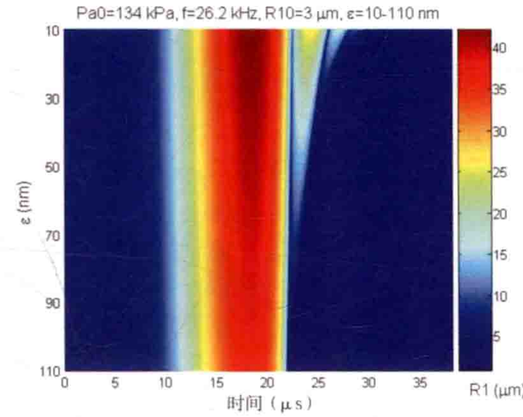


图 19–8 不同壳层厚度时单周期内带壳微泡的半径和时间的关系(俯视图)

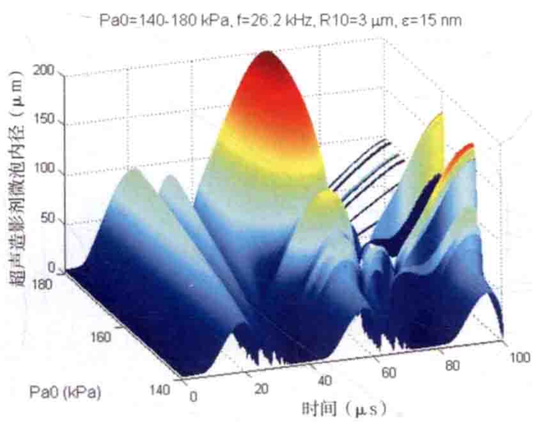


图 19–9 不同激励声压下多周期内带壳微泡的半径和时间的关系(立体图)

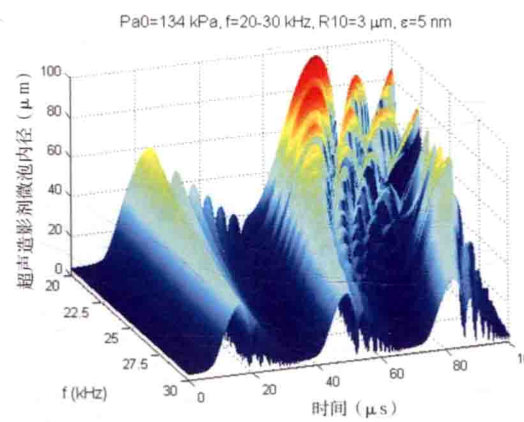


图 19–10 不同激励声频下多周期内带壳微泡的半径和时间的关系(立体图)

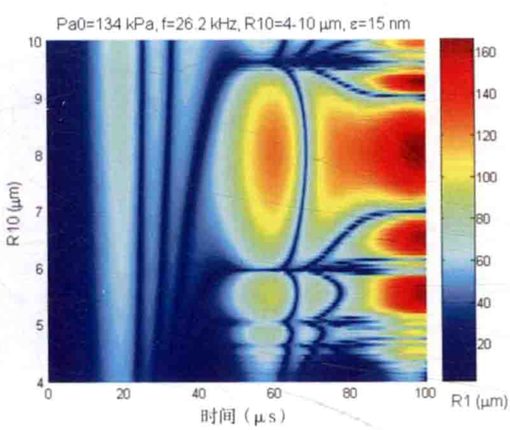


图 19–11 不同初始半径时多周期内带壳微泡的半径和时间的关系(俯视图)

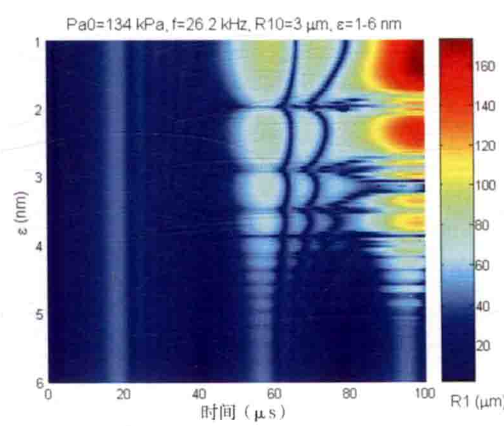


图 19–12 不同壳层厚度时多周期内带壳微泡的半径和时间的关系(俯视图)

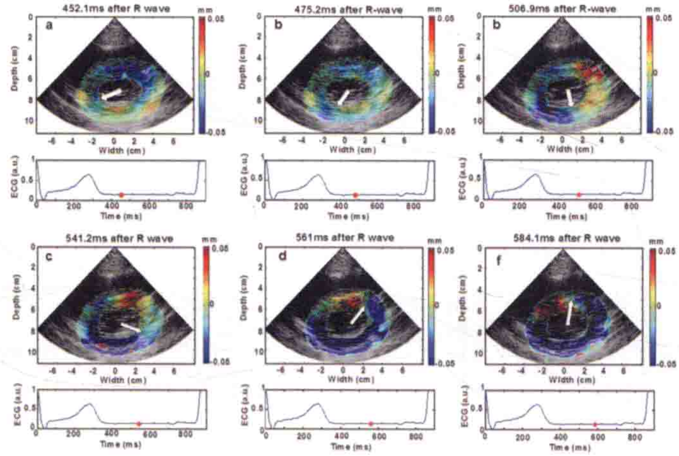


图22-1健康志愿者心室舒张期机电波的传导过程

a~f分别为R波后452.1ms、475.2ms、506.9ms、541.2ms、561ms、584.1ms时的超声帧。红色(正)和绿色(负)分别代表向上和向下运动,白色箭头所示为沿室间隔传导的波阵面。

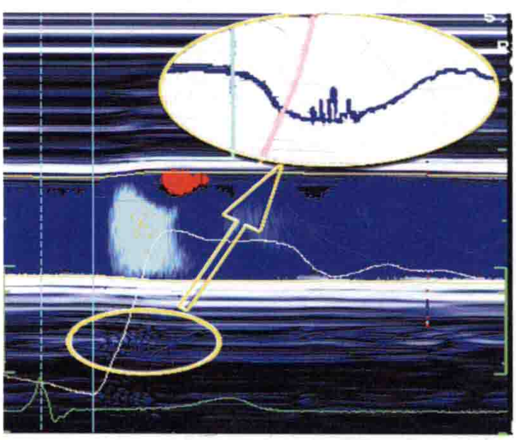


图23-4 M型彩色超声显示的混迭

M型彩超显示绿色为主混迭波;右上角局部放大部分显示多普勒流速曲线(蓝色)上出现微小振动波。

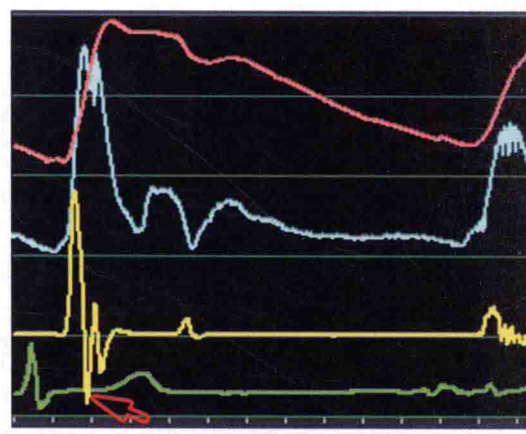


图23-5 平均多普勒流速曲线

WI曲线表现为幅度降低,宽度变窄,并出现假性负向波(箭头所指)。

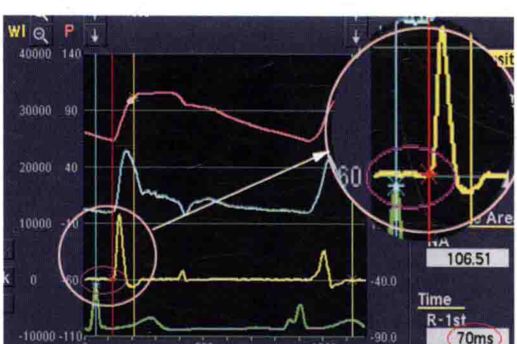


图23-17 W1幅度偏低时的测量误差

W1曲线(黄色)的起点与管径变化曲线(粉色)的起点以及多普勒流速曲线(蓝色)的起点相一致(图中红色竖线)。

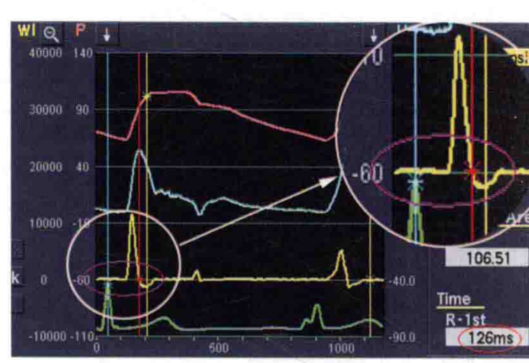


图23-18 W1幅度偏高时的测量误差

W1曲线(黄色)的终点与多普勒流速曲线的顶点(蓝色)相一致(图中红色竖线)。

[General Information]
书名=心脏与血管超声生物力学
作者=陈明主编
页数=334
SS号=13587677
DX号=
出版日期=2014.03
出版社=上海科技教育出版社